



# Totstandkoming en methoden

## NHG-Standaard COVID-19 (M111)



Juli 2021, versie 1.0

November 2021, versie 1.1

© Nederlands Huisartsen Genootschap,  
Cluster Richtlijnontwikkeling en Wetenschap

# Inhoudsopgave

|                                                                                                  |           |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>1 Samenstelling werkgroep</b>                                                                 | <b>3</b>  |
| <b>2 Inleiding</b>                                                                               | <b>4</b>  |
| 2.1 Doel van de standaard                                                                        | 4         |
| 2.2 Afbakening van het onderwerp                                                                 | 4         |
| 2.3 Werkwijze                                                                                    | 4         |
| 2.4 Gebruikers van de richtlijn                                                                  | 4         |
| 2.5 Betrokkenheid beroeps- en patiëntenorganisaties                                              | 4         |
| 2.6 Presentatie                                                                                  | 4         |
| 2.7 Implementatie                                                                                | 4         |
| 2.8 Juridische status van richtlijnen                                                            | 4         |
| 2.9 Belangenverstrengeling                                                                       | 4         |
| 2.10 Financiering                                                                                | 5         |
| <b>3 Methoden</b>                                                                                | <b>6</b>  |
| 3.1 Voorbereidingsfase                                                                           | 6         |
| Knelpuntenanalyse                                                                                | 6         |
| Opstellen van uitgangsvragen                                                                     | 6         |
| 3.2 Ontwikkelingsfase – uitgangsvragen met GRADE                                                 | 6         |
| Zoekstrategie en selectie van literatuur                                                         | 6         |
| Samenvatting van het wetenschappelijke bewijs                                                    | 6         |
| Beoordeling en gradering van het wetenschappelijke bewijs                                        | 6         |
| Van bewijs naar aanbeveling                                                                      | 7         |
| Synthese van bewijs en opstellen van aanbevelingen                                               | 8         |
| 3.3 Ontwikkelingsfase – overig                                                                   | 8         |
| Niet-GRADE-onderdelen                                                                            | 8         |
| Patiëntenperspectief                                                                             | 8         |
| Kennislacunes                                                                                    | 8         |
| 3.4 Commentaar- en autorisatiefase                                                               | 9         |
| 3.5 Procedure voor herziening                                                                    | 9         |
| <b>BIJLAGEN</b>                                                                                  | <b>10</b> |
| Bijlage 1 Betrokken wetenschappelijke verenigingen, beroepsorganisaties en patiëntenverenigingen | 11        |
| Bijlage 2 Samenvattende tabel KNAW belangenverklaringen                                          | 12        |
| Bijlage 3 Uitgangsvragen                                                                         | 14        |
| Bijlage 4 Zoekstrategieën                                                                        | 15        |
| Bijlage 5 PRISMA-stroomdiagram per zoekvraag                                                     | 24        |
| Bijlage 6 Samenvatting onderzoekskarakteristieken                                                | 29        |
| Bijlage 7 Risk of bias-tabellen                                                                  | 31        |
| Bijlage 8 Forest plots                                                                           | 33        |

# 1 Samenstelling werkgroep

| Werkgroeplid                    | Functie                                                                                            |
|---------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Dr. M. (Margriet) Bouma         | Senior wetenschappelijk medewerker NHG, huisarts n.p.                                              |
| Prof. dr. J.W.L. (Jochen) Cals  | Hoogleraar Effectieve Diagnostiek in de Huisartsgeneeskunde, huisarts                              |
| L.H. (Hassan) el Bouazzaoui     | Longarts, namens NVALT                                                                             |
| Dr. G.J. (Geert-Jan) Geersing   | Associate professor Huisartsgeneeskunde Cardiovasculaire epidemiologie, huisarts                   |
| Dr. Ir. J.P. (Jacoba) Greving   | Epidemioloog en wetenschappelijk medewerker NHG                                                    |
| Dr. A.C. (Aimée) Kok-Pigge      | Wetenschappelijk medewerker NHG, huisarts in opleiding, orthopedisch chirurg n.p.                  |
| M.C.M. (Masja) Loogman          | Senior wetenschappelijk medewerker NHG, huisarts                                                   |
| M.M. (Miesje) Nijs              | Wetenschappelijk medewerker NHG, huisarts                                                          |
| Dr. T.N. (Tamara) Platteel      | Wetenschappelijk medewerker NHG, assistant professor Huisartsgeneeskunde Infectieziekten, huisarts |
| Prof. dr. T.J.M. (Theo) Verheij | Hoogleraar Huisartsgeneeskunde Infectieziekten, huisarts                                           |

## Adviseur

Prof. dr. J.S (Jako) Burgers, medisch-strategisch adviseur NHG, Bijzonder hoogleraar 'Promoting personalised care in CPGs', huisarts

Dr. T. (Ton) Kuijpers, senior wetenschappelijk medewerker richtlijnontwikkeling, cluster R&W

Dr. I. (Iris) Wichers, senior wetenschappelijk medewerker NHG en huisarts, heeft een grote bijdrage geleverd aan de onderdelen over stollingsafwijkingen bij COVID-19 voor deze NHG-Standaard.

De volgende NHG-medewerkers hebben de werkgroep ondersteund:

- C. (Carla) Sloof-Enthoven, medisch informatiespecialist, cluster Richtlijnontwikkeling & Wetenschap (R&W)
- Dr. A.C. (Alma) van de Pol, wetenschappelijk medewerker richtlijnontwikkeling, cluster R&W
- Dr. F.P. (Fleur) Otto-Paling, wetenschappelijk medewerker richtlijnontwikkeling, cluster R&W
- M.J. (Miranda) Kurver, senior wetenschappelijk medewerker richtlijnontwikkeling, cluster R&W
- C.D.M. (Carolien) Hooymans, wetenschappelijk medewerker Farmacotherapie, cluster R&W
- Z. (Zamire) Damen, senior wetenschappelijk medewerker Farmacotherapie, cluster R&W
- M.M. (Monique) Verduijn, senior wetenschappelijk medewerker Farmacotherapie, cluster R&W
- L. (Lies) Jansen, projectondersteuner, cluster R&W
- E.H. (Eldine) Oosterberg, senior wetenschappelijk medewerker persoonsgerichte zorg, cluster Praktijk, Kwaliteit & Innovatie (PKI)

## 2 Inleiding

### 2.1 Doel van de standaard

Deze standaard geeft aanbevelingen voor de diagnostiek en behandeling van patiënten met COVID-19 binnen de huisartsenpraktijk.

### 2.2 Afbakening van het onderwerp

Zie voor de afbakening van het onderwerp de onderdelen 'scope' en 'buiten de scope' in de hoofdtekst van de standaard.

### 2.3 Werkwijze

#### *Versie 1.0*

De ontwikkeling van deze standaard is gestart in december 2020; in 3 werkgroepbijeenkomsten stelde de werkgroep een conceptstandaard op. Margriet Bouma begeleidde de werkgroep en Miesje Nijs schreef conceptteksten. Margriet Bouma was betrokken als senior wetenschappelijk medewerker.

#### *Versie 1.1*

De gedeeltelijke herziening van deze standaard is gestart in april 2021; in 3 werkgroepbijeenkomsten stelde de werkgroep een nieuwe aanbeveling voor de standaard op. Margriet Bouma was de voorzitter van de werkgroep, Jacoba Greving, Aimée Kok-Pigge, Ton Kuijpers en Miesje Nijs schreven conceptteksten.

### 2.4 Gebruikers van de richtlijn

De richtlijn is primair ontwikkeld voor huisartsen.

### 2.5 Betrokkenheid beroeps- en patiëntenorganisaties

Bij de ontwikkeling van deze standaard waren verschillende wetenschappelijke verenigingen, beroepsorganisaties en patiëntenverenigingen betrokken. Zie **bijlage 1** voor de betrokken organisaties bij de knelpunteninventarisatie en de commentaarronde.

### 2.6 Presentatie

De richtlijn kent een digitale presentatie met als doel toekomstige gedeeltelijke herzieningen te vereenvoudigen.

### 2.7 Implementatie

In de verschillende fasen van de richtlijnontwikkeling heeft de werkgroep rekening gehouden met de implementatie van de richtlijn en de uitvoerbaarheid van de aanbevelingen. Daarbij heeft de werkgroep expliciet gelet op factoren die de invoering van de richtlijn in de praktijk kunnen bevorderen of belemmeren.

### 2.8 Juridische status van richtlijnen

Richtlijnen bevatten geen wettelijke voorschriften, maar aanbevelingen die zo veel mogelijk op bewijs gebaseerd zijn. Zorgverleners kunnen aan de aanbevelingen voldoen in het streven om kwalitatief goede of 'optimale' zorg te verlenen. Aangezien deze aanbevelingen gebaseerd zijn op 'algemeen bewijs voor optimale zorg' en de inzichten van de werkgroep hierover, kunnen zorgverleners op basis van hun professionele autonomie zo nodig in individuele gevallen afwijken van de richtlijn. Afwijken van richtlijnen is, als de situatie van de patiënt dat vereist, zelfs noodzakelijk. Wanneer zorgverleners van deze richtlijn afwijken, wordt het aanbevolen om dit beargumenteerd en gedocumenteerd, en waar relevant in overleg met de patiënt, te doen.

Bij deze richtlijn hoort een [disclaimer](#).

### 2.9 Belangenverstrengeling

Alle werkgroepleden hebben een KNAW Code ter voorkoming van oneigenlijke beïnvloeding door belangenverstrengeling ingevuld. Zie **bijlage 2** voor een samenvattend overzicht. De leden van de werkgroep

hebben geen belangenverstrengeling gemeld. De volledige belangenverklaringen zijn op te vragen via het Kenniscentrum van het NHG ([kenniscentrum@nhg.org](mailto:kenniscentrum@nhg.org)).

### **2.10 Financiering**

Het Nederlands Huisartsen Genootschap heeft de totstandkoming van deze richtlijn gefinancierd, met aanvullende financiering van ZonMw.

## 3 Methoden

Deze standaard is ontwikkeld volgens de *Handleiding Ontwikkelen van NHG-richtlijnen*. De verkorte versie hiervan is te vinden op [Totstandkoming NHG-Standaarden / NHG-Richtlijnen](#).

### 3.1 Voorbereidingsfase

#### *Knelpuntenanalyse*

Vanaf het begin van de coronapandemie verzamelt het NHG doorlopend vragen en knelpunten van leden, praktiserend huisartsen binnen het NHG en andere stakeholders. Deze zijn gebruikt voor de opbouw van het NHG-dossier Coronavirus (COVID-19). De NHG-Standaard COVID-19 vervangt de medisch-inhoudelijke onderdelen, exclusief het onderdeel nazorg, van dit dossier. Om die reden is ervoor gekozen niet opnieuw knelpunten te inventariseren.

#### *Opstellen van uitgangsvragen*

De werkgroep heeft aan het begin van het traject besloten welke uitgangsvragen met de GRADE-methodiek beantwoord worden. Dit betreft vooral de onderdelen diagnostische en therapeutische interventies. Deze uitgangsvragen zijn geformuleerd volgens het zogenoemde PICO-format (*patient, intervention, control, outcome*). Aan het begin van het traject heeft de werkgroep per uitgangsvraag de patiëntrelevante uitkomstmaten vastgesteld. Deze uitkomstmaten zijn vervolgens geprioriteerd: ze werden gelabeld als cruciaal, belangrijk en niet-belangrijk aan de hand van een scoresysteem. Een overzicht van de uitgangsvragen, inclusief de geprioriteerde uitkomstmaten, is opgenomen in **bijlage 3**.

### 3.2 Ontwikkelingsfase – uitgangsvragen met GRADE

#### *Zoekstrategie en selectie van literatuur*

Voor elke uitgangsvraag voerde een medisch informatiespecialist van het NHG een literatuursearch uit. Zie **bijlage 4** voor de zoekstrategieën per uitgangsvraag. De gevonden literatuur is gescreend op basis van titel en abstract. De meest relevante literatuur werd geselecteerd en de volledige tekst van het artikel aangevraagd. De resultaten van de literatuurselectie zijn samengevat in PRISMA-stroomdiagrammen, zie **bijlage 5**.

In eerste instantie zijn systematische reviews (SR's) en (buitenlandse) richtlijnen van goede kwaliteit gebruikt voor de beantwoording van de uitgangsvragen; daarna werd naar individuele onderzoeken gekeken, waarbij werd gefilterd op methodologie (bijvoorbeeld RCT's bij interventievragen). De kwaliteit van de SR's of van de evidence-samenvattingen die deel uitmaakten van een richtlijn werd beoordeeld met de [AMSTAR-criteria](#); alleen SR's die aan enkele minimale eisen voldeden (componenten PICO beschreven; PICO aansluitend bij uitgangsvraag; systematische search uitgevoerd; geïncludeerde artikelen beschreven; recente zoekdatum) werden gebruikt. Indien er voor een uitgangsvraag een geschikte SR werd gevonden, zijn aanvullend individuele onderzoeken van na de sluitingsdatum van de zoekactie van deze SR gescreend.

#### *Samenvatting van het wetenschappelijke bewijs*

Indien er voor een uitgangsvraag een geschikte SR werd gevonden, werd de samenvatting van het wetenschappelijk bewijs uit deze SR gebruikt. Anders werden de resultaten van individuele primaire onderzoeken samengevat.

#### *Beoordeling en gradering van het wetenschappelijke bewijs*

Het beoordelen en graderen van het bewijs heeft plaatsgevonden met de GRADE-methode. GRADE beoordeelt de zogenoemde *body of evidence*: de verzameling van alle gevonden onderzoeken per uitkomstmaat. De onderverdeling van de kwaliteit van het wetenschappelijk bewijs kent 4 niveaus: hoog, redelijk, laag of zeer laag. Een hoge kwaliteit wil zeggen dat het geschatte en het werkelijke effect dicht bij elkaar liggen. Naarmate de kwaliteit van bewijs lager is, neemt de onzekerheid daarover toe (zie **tabel 1**).



**Tabel 1. Definitie kwaliteit van bewijs**

| Kwaliteit | Interpretatie                                                                                                                                       |
|-----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Hoog      | Het werkelijke effect ligt dicht in de buurt van de schatting van het effect.                                                                       |
| Redelijk  | Het werkelijke effect ligt waarschijnlijk dicht bij de schatting van het effect, maar er is een mogelijkheid dat het hier substantieel van afwijkt. |
| Laag      | Het werkelijke effect kan substantieel verschillend zijn van de schatting van het effect.                                                           |
| Zeer laag | We zijn onzeker over het werkelijke effect.                                                                                                         |

Bij het beoordelen van het verschil in effecten tussen interventies is gelet op het bestaan van klinisch relevante verschillen tussen interventies. Daarvoor wordt bij voorkeur gelet op absolute verschillen (indien deze gegevens beschikbaar zijn). De NHG-werkgroep heeft (grotendeels op basis van consensus, waar mogelijk met verwijzing naar relevante literatuur) de volgende grenzen voor klinisch relevante verschillen vastgesteld:

- Ziekenhuisopname: absolute daling van 2%  
Alleen bij de uitgangsvraag over hydroxychloroquine is een absolute daling van 3% aangehouden vanwege het bijwerkingenprofiel.
- Overlijden: absolute daling van 1%
- Verdwijnen van COVID-19-klachten: absolute daling van 20%
- Tijd tot aan verdwijnen klachten: 1 dag korter
- Bijwerkingen: absolute stijging 10%

Als dit niet mogelijk was, ging de werkgroep uit van de door GRADE voorgestelde standaardgrenzen van een *Minimally Important Difference* (MID) van 0,5 *Standardized Mean Difference* (SMD) voor continue uitkomstmaten en 25% relatieve risicoreductie (dat correspondeert met een RR van 0,75 of 1,25) voor dichotome uitkomstmaten.

#### *Van bewijs naar aanbeveling*

Na de samenvatting en beoordeling van het wetenschappelijk bewijs volgt de vertaling van de resultaten naar aanbevelingen voor de praktijk, ofwel de zogenoemde vertaalslag 'Van bewijs naar aanbeveling'. Ook praktische en contextuele factoren spelen een rol, om tot goed toepasbare aanbevelingen te komen. De volgende 6 factoren komen hierbij aan de orde:

- Voor- en nadelen
- Kwaliteit van bewijs
- Waarden en voorkeuren van patiënten
- Kosten  
NB De werkgroep heeft geen formele kosteneffectiviteits- of budgetimpactanalyses gedaan.
- Aanvaardbaarheid
- Haalbaarheid

GRADE maakt een onderverdeling in sterke en voorwaardelijke (zwakke) aanbevelingen. Het NHG brengt dit tot uitdrukking door de formulering van de aanbeveling (zie **tabel 2**). De hierboven genoemde factoren bepalen of een aanbeveling sterk of zwak wordt geformuleerd.

**Tabel 2. Voorkeursformuleringen aanbevelingen op basis van GRADE**

| Gradering aanbeveling | Betekenis                                                          | Voorkeursformulering          |
|-----------------------|--------------------------------------------------------------------|-------------------------------|
| STERK VOOR            | De voordelen zijn groter dan de nadelen voor bijna alle patiënten. | We bevelen [interventie] aan. |

|             |                                                                                                                                                                                             |                                                                    |
|-------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|
|             | Alle of nagenoeg alle geïnformeerde patiënten zullen waarschijnlijk deze optie kiezen.                                                                                                      |                                                                    |
| ZWAK VOOR   | De voordelen zijn groter dan de nadelen voor een meerderheid van de patiënten, maar niet voor iedereen.<br>De meerderheid van geïnformeerde patiënten zal waarschijnlijk deze optie kiezen. | Overweeg [interventie], bespreek de voor- en nadelen.              |
| NEUTRAAL    | ...                                                                                                                                                                                         |                                                                    |
| ZWAK TEGEN  | De nadelen zijn groter dan de voordelen voor een meerderheid van de patiënten, maar niet voor iedereen.<br>De meerderheid van geïnformeerde patiënten zal waarschijnlijk deze optie kiezen. | Wees terughoudend met [interventie], bespreek de voor- en nadelen. |
| STERK TEGEN | De nadelen zijn groter dan de voordelen voor bijna alle patiënten.<br>Alle of nagenoeg alle geïnformeerde patiënten zullen waarschijnlijk deze optie kiezen.                                | We bevelen [interventie] niet aan.                                 |

### *Synthese van bewijs en opstellen van aanbevelingen*

De epidemioloog uit de werkgroep heeft de literatuur samengevat en beoordeeld; vervolgens werd in samenwerking met een inhoudelijk deskundig werkgroeplid en/of de wetenschappelijk medewerker een concepttekst geschreven waarop de werkgroep commentaar kon leveren. De conclusies die de werkgroep uit de literatuur trok, vormden de basis voor het opstellen van de aanbevelingen. Het verantwoordelijke werkgroeplid en/of de wetenschappelijk medewerker deed daarvoor een voorzet, die tijdens de werkgroepvergadering werd besproken. Op basis van discussies binnen de werkgroep werden vervolgens aanpassingen gemaakt. De aanbevelingen zijn tot stand gekomen op basis van (informele) consensus binnen de werkgroep.

## **3.3 Ontwikkelingsfase – overig**

### *Niet-GRADE-onderdelen*

Soms wordt ervoor gekozen een uitgangsvraag niet te beantwoorden met GRADE, omdat de interventie niet voldoende hoog werd geprioriteerd. Ook zijn sommige onderdelen niet gebaseerd op een gestructureerde uitgangsvraag. Dit is vaak het geval in het hoofdstuk achtergronden (paragraaf epidemiologie, etiologie, pathofysiologie en prognose).

Er is soms wel een systematische zoekactie uitgevoerd. Er vond geen systematische selectie, beoordeling en gradering van de evidence plaats, maar de literatuur is narratief beschreven.

Daarnaast geven we in de hoofdtekst ook praktische adviezen die niet worden onderbouwd (in een detail), zoals de paragrafen anamnese, lichamelijk onderzoek, evaluatie, controles en verwijzingen. Deze en alle overige tekstgedeelten in de hoofdtekst (zonder een gekoppeld detail) zijn – na discussie door de werkgroep – op basis van consensus tot stand gekomen.

### *Patiëntenperspectief*

De werkgroep heeft een inschatting gemaakt van het patiëntenperspectief. Voor de aanbeveling over inhalatiecorticosteroïden (toevoeging versie 1.1) zijn 3 patiënten geconsulteerd.

Op de NHG-publiekssite [Thuisarts.nl](https://thuisarts.nl) staan teksten die ontleend zijn aan de standaard en bedoeld zijn als de patiëntversie van de standaard.

### *Kennislacunes*

Tijdens de ontwikkeling van de standaard werd ook duidelijk waar de kennislacunes zitten rond het onderwerp van de standaard. Aan het eind van het traject selecteerde de werkgroep 7 kennislacunes. Deze kennislacunes zijn gepubliceerd op [Lacunes & onderzoeken / NHG-Richtlijnen](#). Door onderzoek ingevulde kennislacunes kunnen bij een toekomstige herziening van de standaard worden meegenomen als onderbouwing voor de aanbevelingen.



### 3.4 Commentaar- en autorisatiefase

#### *Versie 1.0*

In maart en april 2021 vond de commentaarronde plaats. De conceptstandaard werd ter commentaar verzonden naar verschillende wetenschappelijke verenigingen, beroepsorganisaties en patiëntenverenigingen, zie **bijlage 1**. Naamsvermelding betekent overigens niet dat een vereniging/organisatie/referent de standaard inhoudelijk op ieder onderdeel onderschrijft.

Twee leden van de NHG-Adviesraad Standaarden (NAS) hebben tijdens de commentaarronde de standaard beoordeeld. Negen huisartsen gaven via het HAweb ledenforum commentaar op de standaard.

De NHG Autorisatiecommissie (AC) heeft de standaard op 09-06-2021 geautoriseerd.

#### *Versie 1.1*

In september 2021 vond een versnelde commentaarronde plaats. De conceptaanbeveling met onderbouwing werd ter commentaar verzonden naar verschillende wetenschappelijke verenigingen, beroepsorganisaties en patiëntenverenigingen, zie **bijlage 1**. Naamsvermelding betekent overigens niet dat een vereniging/organisatie/referent de standaard inhoudelijk op ieder onderdeel onderschrijft.

Eén lid van de NHG-Adviesraad Standaarden (NAS) heeft tijdens de commentaarronde de aanbeveling en onderbouwing beoordeeld.

De NHG Autorisatiecommissie (AC) heeft de standaard op 15-10-2021 geautoriseerd.

### 3.5 Procedure voor herziening

Deze 'levende' standaard wordt periodiek herzien. Gezien de actualiteit van het onderwerp:

- elke 3 maanden wordt een brede oriënterende search verricht
- elke maand volgen alerts over specifieke onderwerpen
- maandelijks wordt het Clinical Trial Register op specifieke onderwerpen bekeken
- de werkgroep blijft actief in het signaleren van nieuwe ontwikkelingen en onderzoeken

## BIJLAGEN

## Bijlage 1 Betrokken wetenschappelijke verenigingen, beroepsorganisaties en patiëntenverenigingen

De volgende wetenschappelijke verenigingen, beroepsorganisatie en patiëntenverenigingen zijn benaderd tijdens de knelpunteninventarisatie en/of commentaarronde of op een andere manier betrokken bij het ontwikkelen van de standaard.

| Naam organisatie                                                               | Knelpunteninventarisatie | Commentaar-ronde versie 1.0 | Commentaar-ronde versie 1.1 | Overig        |
|--------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|-----------------------------|-----------------------------|---------------|
| NHG-Standaarden Adviesraad (NAS)                                               | nee                      | ja                          | ja                          |               |
| Federatie Medisch Coördinerende Centra (FMCC)                                  | nee                      | ja                          | nee                         |               |
| Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose (NVALT)      | nee                      | ja                          | ja                          | lid werkgroep |
| Kaderhuisartsen spoedzorg (SpoedHAG)                                           | nee                      | ja                          | nee                         |               |
| Patiëntenfederatie Nederland                                                   | nee                      | ja                          | ja                          |               |
| Long Alliantie Nederland (LAN)                                                 | nee                      | ja                          | ja                          |               |
| Clënten- en patiëntenvereniging Longfonds                                      | nee                      | ja                          | ja                          |               |
| COPD & Astma Huisartsen Advies Groep (CAHAG)                                   | nee                      | ja                          | ja                          |               |
| Nederlandse Internisten Vereniging (NIV)                                       | nee                      | ja                          | ja                          |               |
| Nederlandse Vereniging voor Cardiologie (NVVC)                                 | nee                      | ja                          | nee                         |               |
| Nederlandse Vereniging voor Radiologie (NVvR)                                  | nee                      | ja                          | nee                         |               |
| Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde (NVK)                            | nee                      | ja                          | nee                         |               |
| Nederlandse Vereniging voor Klinische Chemie en Laboratoriumgeneeskunde (NVKC) | nee                      | ja                          | nee                         |               |
| Nederlandse Vereniging Voor Klinische Geriatrie (NVKG)                         | nee                      | ja                          | nee                         |               |
| Verenso                                                                        | nee                      | ja                          | nee                         |               |
| Ergotherapie Nederland                                                         | nee                      | nee                         | nee                         |               |
| Nederlandse Vereniging van Diëtisten (NVD)                                     | nee                      | nee                         | nee                         |               |
| Nederlandse Vereniging voor Arbeids- en Bedrijfsgeneeskunde (NVAB)             | nee                      | nee                         | nee                         |               |
| Bijwerkingencentrum Lareb                                                      | nee                      | nee                         | nee                         |               |
| Zorginstituut Nederland (ZiNL), Farmacotherapeutisch Kompas (ZiNL)             | nee                      | ja                          | ja                          |               |
| Instituut Verantwoord Medicijngebruik (IVM)                                    | nee                      | ja                          | ja                          |               |
| College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG)                               | nee                      | nee                         | nee                         |               |
| KNMP Geneesmiddelen informatiecentrum                                          | nee                      | ja                          | ja                          |               |
| Biosimilars en generieke geneesmiddelenindustrie Nederland (Bogin)             | nee                      | ja                          | ja                          |               |
| Vereniging Innovatieve Geneesmiddelen (VIG)                                    | nee                      | ja                          | nee                         |               |
| Landelijke Huisartsen Vereniging (LHV)                                         | nee                      | ja                          | nee                         |               |
| InEen, vereniging van organisaties voor eerstelijnszorg                        | nee                      | ja                          | nee                         |               |
| Zorgverzekeraars Nederland (ZN)                                                | nee                      | ja                          | ja                          |               |
| Pharos                                                                         | nee                      | ja                          | nee                         |               |
| Geneesmiddelen Bulletin (Ge-Bu)                                                | nee                      | nee                         | nee                         |               |
| Huisarts & Wetenschap                                                          | nee                      | ja                          | ja                          |               |
| Domus Medica België                                                            | nee                      | ja                          | ja                          |               |
| ExpertDoc                                                                      | nee                      | nee                         | nee                         |               |
| Stichting Werkgroep Antibiotica Beleid (SWAB)                                  | nee                      | nee                         | ja                          |               |

## Bijlage 2 Samenvattende tabel KNAW belangenverklaringen

| Werk-groepid        | Functie                                                                                                   | Nevenfuncties/-werkzaamheden                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | (Mogelijke) belangen*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Getekend op | Actie |
|---------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|-------|
| Jochen Cals         | - Huisarts<br>- Hoogleraar Effectieve Diagnostiek in de Huisartsgeneeskunde                               | - Sectieredacteur Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde (onbetaald)<br>- Commissielid Begeleidingscommissie digitale ondersteuning bestrijding COVID-19 voor Ministerie van VWS (betaald)<br>- ZonMw Project (10430012010001): Primary care Research on Outcomes of COVID-19: PROCovid-19 studie (projectleider en hoofdaanvrager)<br>- ZonMw-project 'Zorggebruik in de eerstelijnszorg tijdens de coronapandemie: een landelijk populatieonderzoek vanuit het perspectief van de patiënt en de zorgverlener' (mede-aanvrager, projectleiding ErasmusMC)                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 12-02-2021  | Geen  |
| Hassan el Bouazzoui | Longarts; verbonden aan de vakgroep van Longziekten en Cystic Fibrosis van het Hagaziekenhuis te Den Haag | Lid binnen de Secties van NVALT (geen vergoedingen)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 23-02-2021  | Geen  |
| Geert-Jan Geersing  | Huisarts<br>Associate professor<br>Huisartsgeneeskunde<br>Cardiovasculaire epidemiologie                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Onderzoek naar COVID-19, gefinancierd door de Hartstichting; zie: <a href="https://juliuscentrum.umcutrecht.nl/en/studies-en-cohorten/covid-heart-consortium">https://juliuscentrum.umcutrecht.nl/en/studies-en-cohorten/covid-heart-consortium</a> . (De Hartstichting heeft op geen enkele wijze belang bij de adviezen die opgesteld worden.) | 11-02-2021  | Geen  |
| Theo Verheij        | Hoogleraar Huisartsgeneeskunde<br>Infectieziekten, huisarts                                               | - Gedetacheerd bij RIVM voor 0,1 fte t.b.v. project antimicrobiële resistentie en antibioticagebruik, tot 1 april 2021<br>- Twee dagen per week gedetacheerd bij Leidsche Rijn Julius Gezondheidscentra als huisarts, tot 7 april 2021<br>- Toezichthouder bij IZER Holding te Rotterdam (eerstelijns zorggroep) tot 1 april 2021<br>- Toezichthouder bij Huisartsen Gelderse Vallei te Ede (eerstelijns zorggroep)<br>- Onderzoeker in project naar de langetermijneffecten van COVID-19, gefinancierd door ZonMw<br>- Onderzoeker in project dat voorspellers van infectie met SARS-CoV-2 onderzoekt alsmede huidige |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 11-02-2021  | Geen  |

|                 |                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                    |            |      |
|-----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|------|
|                 |                                                                                                                                                                      | beleid bij verdenking COVID-19, gefinancierd door Europese Commissie                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                    |            |      |
| <b>NHG</b>      |                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                    |            |      |
| Margriet Bouma  | Senior wetenschappelijk medewerker NHG, huisarts n.p.                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                    | 12-05-2021 | Geen |
| Jacoba Greving  | Epidemioloog en wetenschappelijk medewerker NHG                                                                                                                      | - Copromotor van AIOsen Neurologie (UMC Utrecht), voortvloeisel van mijn vorige baan als onderzoeker/klinisch epidemioloog bij het UMC Utrecht                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                    | 18-05-2021 | Geen |
| Aimée Kok-Pigge | Huisarts in opleiding (SBOH)                                                                                                                                         | Wetenschappelijk medewerker NHG                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                    | 08-03-2021 | Geen |
| Masja Loogman   | - Senior wetenschappelijk medewerker NHG<br>- Huisarts, Huisartsen Schilderskwartier, Woerden                                                                        | - Afgevaardigd in OMT COVID-19 RIVM, namens NHG                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                    | 17-05-2021 | Geen |
| Miesje Nijs     | Wetenschappelijk medewerker NHG, huisarts                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                    | 10-03-2021 | Geen |
| Tamara Platteel | - Wetenschappelijk medewerker NHG<br>- Huisarts<br>- Assistant professor UMCU - Huisartsgeneeskunde Infectieziekten<br>- RCT lid GAIN                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Subsidie van ZonMw voor onderzoek naar langetermijneffecten van COVID-19 bij patiënten die door de huisarts zijn behandeld                                                                                                         | 12-03-2021 | Geen |
| Jako Burgers    | - Praktijkhoudend huisarts, Gorinchem<br>- Medisch-strategisch adviseur NHG<br>- Bijzonder hoogleraar 'Promoting personalised care in CPGs', Universiteit Maastricht | - Voorzitter Adviesgroep Kwaliteitsstandaarden (AQUA) Zorginstituut NL (onkostenvergoeding)<br>- Voorzitter Commissie Meetinstrumenten Kennisinstituut Mondzorg (vacatiegeld)<br>- Voorzitter Richtlijn Autorisatie Commissie (RAC) Nederlands Centrum Jeugdgezondheid (vacatiegeld)<br>- Lid Raad van Commissarissen ExpertDoc (onkostenvergoeding) | - Woordvoerder op COVID-19-dossier NHG<br>- Auteur artikel Burgers JS, Reijers M, Cals JW. Langdurige klachten na ongecompliceerde COVID-19: omgaan met onzekerheid voor huisarts en patiënt. Ned Tijdschr Geneesk 2020;164:D5338. | 20-05-2021 | Geen |

\* Dit betreft: persoonlijke financiële belangen, persoonlijke relaties, extern gefinancierd onderzoek, intellectuele belangen of reputatie, overige belangen (zie voor de uitgebreide vragen de KNAW belangenverklaring). Een blanco cel in de tabel geeft aan dat de betreffende persoon geen van de genoemde belangen heeft.

### Bijlage 3 Uitgangsvragen

| Uitgangsvraag (PICO)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Uitkomstmaten (O)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Beleid</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <p>Is er een groep patiënten met COVID-19 die baat heeft bij preventief acetylsalicylzuur in de eerste lijn voor de uitkomstmaten veneuze trombo-embolie (VTE), cardiovasculaire ziekte, ziekenhuisopname en mortaliteit?</p> <p>P: patiënten met COVID-19 in de huisartsenpraktijk<br/>I: acetylsalicylzuur<br/>C: placebo</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | <p>Cruciaal:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- VTE</li> <li>- Cardiovasculaire ziekte</li> <li>- Ziekenhuisopname</li> <li>- Beademing</li> <li>- Mortaliteit</li> </ul>                                                                                                                                                                           |
| <p>Is dexamethason aan te bevelen bij de behandeling van patiënten met milde tot matige COVID-19-klachten in de huisartsenpraktijk?</p> <p>P: patiënten met milde tot matige COVID-19-klachten in de huisartsenpraktijk<br/>I: dexamethason<br/>C: geen dexamethason</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | <p>Cruciaal:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ziekenhuisopname</li> <li>- Overlijden</li> </ul> <p>Belangrijk:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Verdwijnen van de klachten</li> <li>- Bijwerkingen</li> </ul>                                                                                                                         |
| <p>Is hydroxychloroquine, hydroxychloroquine met azitromycine of hydroxychloroquine met azitromycine en zink vergeleken met symptomatische behandeling zonder deze middelen aan te bevelen voor de behandeling van patiënten met milde tot matige COVID-19-klachten in de huisartsenpraktijk?</p> <p>P: COVID-19 bevestigde of -verdachte volwassenen in de eerste lijn met klachten passend bij COVID-19 zonder indicatie voor opname in het ziekenhuis<br/>I: hydroxychloroquine, hydroxychloroquine met azitromycine, hydroxychloroquine met azitromycine en zink<br/>C: symptomatische behandeling zonder hydroxychloroquine, azitromycine en zink dan wel placebo</p> | <p>Cruciaal:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ziekenhuisopname</li> <li>- Overlijden</li> </ul> <p>Belangrijk:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Bijwerkingen</li> <li>- Ernst van de klachten</li> <li>- Tijd tot verdwijnen van klachten</li> </ul>                                                                                  |
| <p>Is ivermectine naast de gebruikelijke symptomatische behandeling vergeleken met alleen symptomatische behandeling aan te bevelen voor de behandeling van patiënten met (een vermoeden van) COVID-19 in de huisartsenpraktijk?</p> <p>P: COVID-19 bevestigde of verdachte volwassenen in de eerste lijn met klachten passend bij COVID-19<br/>I: Symptomatische behandeling en ivermectine<br/>C: Symptomatische behandeling zonder ivermectine</p>                                                                                                                                                                                                                      | <p>Cruciaal:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ziekenhuisopname</li> <li>- Overlijden</li> </ul> <p>Belangrijk:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Bijwerkingen</li> <li>- Duur ziekenhuisopname</li> <li>- Complicaties bij de ziekenhuisopname</li> <li>- Ernst van de klachten</li> <li>- Tijd tot verdwijnen van klachten</li> </ul> |
| <p>Is een inhalatiecorticosteroid aan te bevelen bij de behandeling van bevestigde volwassen COVID-19-patiënten met milde tot matige klachten in de huisartsenpraktijk?</p> <p>P: Bevestigde volwassen COVID-19-patiënten met milde tot matige klachten in de huisartsenpraktijk<br/>I: Inhalatiecorticosteroid<br/>C: Placebo, geen behandeling of gebruikelijke zorg</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | <p>Cruciaal:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ziekenhuisopname of zuurstofbehoefte</li> <li>- Overlijden</li> </ul> <p>Belangrijk:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- (Duur tot aan) verdwijnen van COVID-19-klachten</li> <li>- Vermindering van (luchtweg)klachten (hoesten, dyspneu)</li> <li>- Bijwerkingen</li> </ul>              |



## Bijlage 4 Zoekstrategieën

|                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|----------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Uitgangsvraag</b>                         | <b>Is er een groep patiënten met COVID-19 (P) die baat heeft bij preventief acetylsalicylzuur (I) in de eerste lijn voor de uitkomstmaten veneuze trombo-embolie (VTE), cardiovasculaire ziekte, ziekenhuisopname en mortaliteit (O)?</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Zoekdatum</b>                             | 07-04-2021 (update 01-06-2021)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>Database</b>                              | PubMed (59 resultaten) (update: 120 resultaten)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Zoektermen</b>                            | ("COVID-19"[Supplementary Concept] OR "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"[Supplementary Concept] OR "COVID-19 drug treatment"[supplementary concept] OR ("Coronavirus"[mh] OR "Coronavirus Infections"[Mh:NoExp] OR pneumonia virus*[tiab] OR cov[tiab] OR covid[tiab]) AND (outbreak[tiab] OR wuhan[tiab] OR novel[tiab] OR 19[tiab] OR 2019[tiab] OR epidem*[all] OR epidemic[all] OR epidemic*[tiab] OR pandem*[all] OR new[tiab])) OR coronavirus*[tiab] OR corona virus*[tiab] OR ncov[tiab] OR 2019ncov[tiab] OR covid19[tiab] OR sars-cov-2[tiab] OR sars2[tiab] OR ncov-2019[tiab] OR coronavirus-2[tiab] OR syndrome-cov-2[tiab] OR severe acute respiratory syndrome cov*[tiab] OR cov2[tiab]) AND ("2019/12"[Date - Entrez] : "3000"[Date - Entrez])<br>AND ("Aspirin"[Mh] OR aspirin*[tiab] OR acetylsalicylic-acid[tiab])<br>NOT ("child"[mh] NOT "adult"[mh]) |
| <b>Database</b>                              | Embase (89 resultaten)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>Zoektermen</b>                            | ('coronavirus disease 2019'/exp OR 'Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2'/exp OR (('SARS-related coronavirus'/exp OR 'Coronavirus infection'/exp OR pneumonia virus*:ab,ti OR cov:ab,ti OR covid:ab,ti) AND (outbreak:ab,ti OR wuhan:ab,ti OR novel:ab,ti OR 19:ab,ti OR 2019:ab,ti OR epidem* OR epidemic OR epidemic*:ab,ti OR pandem* OR new:ab,ti)) OR coronavirus*:ab,ti OR corona virus*:ab,ti OR ncov:ab,ti OR 2019ncov:ab,ti OR covid19:ab,ti OR sars-cov-2:ab,ti OR sars2:ab,ti OR ncov-2019:ab,ti OR coronavirus-2:ab,ti OR syndrome-cov-2:ab,ti OR severe acute respiratory syndrome cov*:ab,ti OR cov2:ab,ti) AND [1-12-2019]/sd NOT [1-1-2030]/sd<br>AND ('acetylsalicylic acid'/exp OR aspirin*:ab,ti,kw OR acetylsalicylic-acid:ab,ti,kw)<br>NOT ('child'/exp NOT 'adult'/exp)<br>NOT ('conference abstract'/it OR 'editorial'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it)  |
| <b>Totaal aantal resultaten (ontdubbeld)</b> | 136                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |

|                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Uitgangsvraag</b> | <b>Is dexamethason (I) aan te bevelen bij de behandeling van patiënten met milde tot matige COVID-19-klachten in de huisartsenpraktijk (P)?</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>Zoekdatum</b>     | 28-08-2020 (update 01-06-2021)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>Database</b>      | PubMed (83 resultaten)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Zoektermen</b>    | ("COVID-19"[Supplementary Concept] OR "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"[Supplementary Concept] OR "COVID-19 drug treatment"[supplementary concept] OR ("Coronavirus"[mh] OR "Coronavirus Infections"[Mh:NoExp] OR pneumonia virus*[tiab] OR cov[tiab] OR covid[tiab]) AND (outbreak[tiab] OR wuhan[tiab] OR novel[tiab] OR 19[tiab] OR 2019[tiab] OR epidem*[all] OR epidemic[all] OR epidemic*[tiab] OR pandem*[all] OR new[tiab])) OR coronavirus*[tiab] OR corona virus*[tiab] OR ncov[tiab] OR 2019ncov[tiab] OR covid19[tiab] OR sars-cov-2[tiab] OR sars2[tiab] OR ncov-2019[tiab] OR coronavirus-2[tiab] OR syndrome-cov-2[tiab] OR severe acute respiratory syndrome cov*[tiab] OR cov2[tiab]) AND ("2019/12"[Date - Entrez] : "3000"[Date - Entrez]) AND ("Dexamethasone"[Mesh] OR dexamethason*[tiab] OR Methylfluorprednisolon*[tiab] OR hexadecadrol[tiab] OR decameth[tiab] OR dexasone[tiab] OR dexpak[tiab] OR maxidex[tiab] OR millicorten[tiab] OR |

|                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|---------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                       | oradexon[tiab] OR decaject[tiab] OR hexadrol[tiab]) NOT ("child"[mesh] NOT "adult"[mesh])                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Database                              | Embase (89 resultaten)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Zoektermen                            | ((('coronavirus disease 2019'/exp OR 'severe acute respiratory syndrome coronavirus 2'/exp OR (('sars-related coronavirus'/exp OR 'coronavirus infection'/exp OR pneumonia) AND virus*:ab,ti OR cov:ab,ti OR covid:ab,ti) AND (outbreak:ab,ti OR wuhan:ab,ti OR novel:ab,ti OR 19:ab,ti OR 2019:ab,ti OR epidem* OR epidemic OR epidemic*:ab,ti OR pandem* OR new:ab,ti)) OR coronavirus*:ab,ti OR corona) AND virus*:ab,ti OR ncov:ab,ti OR 2019ncov:ab,ti OR covid19:ab,ti OR 'sars cov 2':ab,ti OR sars2:ab,ti OR 'ncov 2019':ab,ti OR 'coronavirus 2':ab,ti OR 'syndrome cov 2':ab,ti OR severe) AND acute AND respiratory AND syndrome AND cov*:ab,ti OR cov2:ab,ti) AND [1-12-2019]/sd NOT [1-1-2030]/sd AND ('dexamethasone'/exp OR dexamethason*:ab,ti OR methylfluorprednisolon*:ab,ti OR hexadecadrol:ab,ti OR decameth:ab,ti OR dexasone:ab,ti OR dexpak:ab,ti OR maxidex:ab,ti OR millicorten:ab,ti OR oradexon:ab,ti OR decaject:ab,ti OR hexadrol:ab,ti) NOT ('child'/exp NOT 'adult'/exp)                                                                                                            |
| Database                              | Preprints via: google scholar, bioRxiv (biorxiv.org), Preprints (preprints.org), EuropePMC (europepmc.org), Medrxiv (medrxiv.org) (73 resultaten)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Zoektermen                            | Via EuropePMC:<br>("2019-nCoV" OR "2019nCoV" OR "COVID-19" OR "SARS-CoV-2" OR "COVID19" OR "COVID" OR "SARS-nCoV" OR ("wuhan" AND "coronavirus") OR "Coronavirus" OR "Corona virus" OR "corona-virus" OR "corona viruses" OR "coronaviruses" OR "SARS-CoV" OR "Orthocoronavirinae" OR "MERS-CoV" OR "Severe Acute Respiratory Syndrome" OR "Middle East Respiratory Syndrome" OR ("SARS" AND "virus") OR "soluble ACE2" OR ("ACE2" AND "virus") OR ("ARDS" AND "virus") OR ("angiotensin-converting enzyme 2" AND "virus")) AND (dexamethason*) AND (SRC:PPR) AND (outpatient OR outpatients OR "primary care" OR "out-patients" OR "general practice" OR mild)<br><br>Via Google Scholar:<br>dexamethason* outpatient* out-patient* "non-hospitalized" non-hospitalised nonhospital*"primary care" mild early site:medrxiv.org<br><br>dexamethason* outpatient* out-patient* "non-hospitalized" non-hospitalised nonhospital*"primary care" mild early site:biorxiv.org<br><br>dexamethason* outpatient* out-patient* "non-hospitalized" non-hospitalised nonhospital*"primary care" mild early site:preprints.org |
| Totaal aantal resultaten (ontdubbeld) | 142                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |

|                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Uitgangsvraag</b> | <b>Is hydroxychloroquine, hydroxychloroquine met azitromycine of hydroxychloroquine met azitromycine en zink (I) vergeleken met symptomatische behandeling zonder deze middelen (C) aan te bevelen voor de behandeling van patiënten met milde tot matige COVID-19-klachten in de huisartsenpraktijk (P)?</b>                                                                                       |
| Zoekdatum            | 22-07-2020 (update 01-06-2021)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Database             | PubMed (71 resultaten)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Zoektermen           | ("COVID-19"[Supplementary Concept] OR "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"[Supplementary Concept] OR "COVID-19 drug treatment"[supplementary concept] OR ("Coronavirus"[mh] OR "Coronavirus Infections"[Mh:NoExp] OR pneumonia virus*[tiab] OR cov[tiab] OR covid[tiab]) AND (outbreak[tiab] OR wuhan[tiab] OR novel[tiab] OR 19[tiab] OR 2019[tiab] OR epidem*[all] OR epidemic[all]) |

|            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|            | <p>OR epidemic*[tiab] OR pandem*[all] OR new[tiab])) OR coronavirus*[tiab] OR corona virus*[tiab] OR ncov[tiab] OR 2019ncov[tiab] OR covid19[tiab] OR sars-cov-2[tiab] OR sars2[tiab] OR ncov-2019[tiab] OR coronavirus-2[tiab] OR syndrome-cov-2[tiab] OR severe acute respiratory syndrome cov*[tiab] OR cov2[tiab]) AND ("2019/12"[Date - Entrez] : "3000"[Date - Entrez])</p> <p>AND ("General Practice"[mh] OR "Comprehensive Health Care"[Mesh:noexp] OR "Primary Health Care"[mh] OR "Physicians, Primary Care"[mh] OR "Physicians, Family"[mh] OR "Outpatients"[mh] OR "Outpatient Clinics, Hospital"[mh] OR "Ambulatory Care"[mh] OR primary-healthcare[tiab] OR primary-care[tiab] OR primary-health-care[tiab] OR family-medicine[tiab] OR general-practi*[tiab] OR family-doctor*[tiab] OR family-physician*[tiab] OR family-practi*[tiab] OR GPs[tiab] OR primary-care[ad] OR outpatient*[tiab] OR out-patient*[tiab] OR ambulatory[tiab] OR nonhospital*[tiab] OR non-hospital*[tiab] OR mild-disease[tiab] OR mild-corona*[tiab] OR mild-covid*[tiab] OR mild-symptom*[tiab] OR mild-to-moderate[tiab] OR presymptom*[tiab] OR pre-symptom*[tiab] OR early-disease[tiab] OR early-treatment*[tiab] OR early-therap*[tiab] OR early-administration[tiab] OR (early[ti] AND (treatment*[ti] OR therap*[ti] OR administrat*[ti])) OR mild[ti])</p> <p>AND ("Hydroxychloroquine"[mh] OR hydroxychloro*[tiab] OR hydroxy-chloro*[tiab] OR HCQ[tiab] OR oxychloroquine[tiab] OR chloroquin*[tiab] OR candidate-drug*[ti] OR antimalaria*[ti] OR anti-malaria*[ti])</p> <p>NOT ("child"[mesh] NOT "adult"[mesh])</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Database   | Embase (49 resultaten)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Zoektermen | <p>('coronavirus disease 2019'/exp OR 'Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2'/exp OR (('SARS-related coronavirus'/exp OR 'Coronavirus infection'/exp OR pneumonia virus*:ab,ti OR cov:ab,ti OR covid:ab,ti) AND (outbreak:ab,ti OR wuhan:ab,ti OR novel:ab,ti OR 19:ab,ti OR 2019:ab,ti OR epidem* OR epidemy OR epidemic*:ab,ti OR pandem* OR new:ab,ti)) OR coronavirus*:ab,ti OR corona virus*:ab,ti OR ncov:ab,ti OR 2019ncov:ab,ti OR covid19:ab,ti OR sars-cov-2:ab,ti OR sars2:ab,ti OR ncov-2019:ab,ti OR coronavirus-2:ab,ti OR syndrome-cov-2:ab,ti OR severe acute respiratory syndrome cov*:ab,ti OR cov2:ab,ti) AND [1-12-2019]/sd NOT [1-1-2030]/sd</p> <p>AND ('general practice'/exp OR 'primary health care'/exp OR 'general practitioner'/exp OR 'outpatient'/exp OR 'outpatient department'/exp OR 'ambulatory care'/exp OR primary-healthcare:ab,ti OR primary-care:ab,ti OR primary-health-care:ab,ti OR family-medicine:ab,ti OR general-practi*:ab,ti OR family-doctor*:ab,ti OR family-physician*:ab,ti OR family-practi*:ab,ti OR GPs:ab,ti OR 'primary care':ff OR outpatient*:ab,ti OR out-patient*:ab,ti OR ambulatory:ab,ti OR nonhospital*:ab,ti OR non-hospital*:ab,ti OR mild-disease:ab,ti OR mild-corona*:ab,ti OR mild-covid*:ab,ti OR mild-symptom*:ab,ti OR mild-to-moderate:ab,ti OR presymptom*:ab,ti OR pre-symptom*:ab,ti OR early-disease:ab,ti OR early-treatment*:ab,ti OR early-therap*:ab,ti OR early-administration:ab,ti OR (early:ti AND (treatment*:ti OR therap*:ti OR administrat*:ti)) OR mild:ti OR 'residential home'/exp OR 'nursing home'/exp OR 'assisted living facility'/exp OR 'home care'/exp OR residential:ab,ti OR home-care:ab,ti OR nursing-home*:ab,ti OR assisted-living:ab,ti OR home:ti)</p> <p>AND ('hydroxychloroquine'/exp OR hydroxychloro*:ab,ti OR hydroxy-chloro*:ab,ti OR HCQ:ab,ti OR oxychloroquine:ab,ti OR chloroquin*:ab,ti OR candidate-drug*:ti OR antimalaria*:ti OR anti-malaria*:ti)</p> <p>NOT ('child'/exp NOT 'adult'/exp)</p> |
| Database   | Preprints via: google scholar, bioRxiv (biorxiv.org), Preprints (preprints.org), EuropePMC (europepmc.org), Medrxiv (medrxiv.org) (ongeveer 87 resultaten)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Zoektermen | <p>Via EuropePMC</p> <p>("2019-nCoV" OR "2019nCoV" OR "COVID-19" OR "SARS-CoV-2" OR "COVID19" OR "COVID" OR "SARS-nCoV" OR ("wuhan" AND "coronavirus") OR "Coronavirus" OR "Corona virus" OR "corona-virus" OR "corona viruses" OR "coronaviruses" OR "SARS-CoV" OR "Orthocoronavirinae" OR "MERS-CoV" OR "Severe Acute Respiratory Syndrome" OR "Middle East Respiratory Syndrome" OR ("SARS" AND "virus") OR "soluble ACE2" OR ("ACE2" AND "virus") OR ("ARDS" AND "virus") or ("angiotensin-</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |

|                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|---------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                       | <p>converting enzyme 2" AND "virus")) AND (hydroxychloroquine OR HCQ Or chloroquine) AND (SRC:PPR) AND (outpatient OR outpatients OR "primary care" OR "out-patients" OR "general practice")</p> <p>Via Google Scholar<br/>hydroxychloroquine hcq chloroquine outpatient* out-patient* "non-hospitalized" "non-hospitalised" nonhospital* "primary care" mild site:medrxiv.org</p> <p>hydroxychloroquine hcq chloroquine outpatient* out-patient* "non-hospitalized" "non-hospitalised" nonhospital* "primary care" mild site: biorxiv.org</p> <p>hydroxychloroquine hcq chloroquine outpatient* out-patient* "non-hospitalized" "non-hospitalised" nonhospital* "primary care" mild site:preprints.org</p> |
| Totaal aantal resultaten (ontdubbeld) | 174                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |

|                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|----------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Uitgangsvraag</b> | <b>Is ivermectine naast de gebruikelijke symptomatische behandeling (I) vergeleken met alleen symptomatische behandeling (C) aan te bevelen voor de behandeling van patiënten met (een vermoeden van) COVID-19 in de huisartsenpraktijk?</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Zoekdatum            | 21-12-2020 (update 04-10-2021)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Database             | PubMed (10 resultaten)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Zoektermen           | <p>Systematic Reviews<br/> ("COVID-19"[Supplementary Concept] OR "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"[Supplementary Concept] OR ("Coronavirus"[MeSH Terms] OR "Coronavirus Infections"[Mesh:NoExp] OR pneumonia virus*[tiab] OR cov[tiab]) AND (outbreak[tiab] OR wuhan[tiab] OR novel[all] OR 19[tiab] OR 2019[tiab] OR epidem*[tiab] OR epidemy[all] OR epidemic*[all] OR pandem*[all] OR new[tiab])) OR coronavirus*[tiab] OR corona virus*[tiab] OR ncov[tiab] OR 2019ncov[tiab] OR covid19[tiab] OR "covid 19"[tiab] OR "sars cov 2"[tiab] OR sars2[tiab] OR "ncov 2019"[tiab] OR "sars coronavirus 2"[tiab] OR "sars corona virus 2"[tiab] OR "severe acute respiratory syndrome cov 2"[tiab] OR "severe acute respiratory syndrome cov2"[tiab] OR severe acute respiratory syndrome cov*[tiab] OR cov2[tiab]) AND ("2019/12"[Date - Entrez] : "3000"[Date - Entrez]) OR ("COVID-19"[Mesh] OR "SARS-CoV-2"[Mesh] OR "COVID-19 Testing"[Mesh] OR "COVID-19 Vaccines"[Mesh] OR "pediatric multisystem inflammatory disease, COVID-19 related" [Supplementary Concept] OR "COVID-19 serotherapy" [Supplementary Concept] OR "post-acute COVID-19 syndrome" [Supplementary Concept] OR "spike protein, SARS-CoV-2" [Supplementary Concept] OR "COVID-19 drug treatment" [Supplementary Concept] OR "nucleocapsid phosphoprotein, SARS-CoV-2" [Supplementary Concept] OR "mRNA-1273 vaccine" [Supplementary Concept] OR "Ad5-nCoV vaccine" [Supplementary Concept] OR "Covid-19 aAPC vaccine" [Supplementary Concept] OR "lentiviral minigene vaccine of COVID-19 coronavirus" [Supplementary Concept] OR "COVID-19 stress syndrome" [Supplementary Concept] OR "ChAdOx1 COVID-19 vaccine" [Supplementary Concept] OR "COVID-19 post-intensive care syndrome" [Supplementary Concept] OR "ORF1ab polyprotein, SARS-CoV-2" [Supplementary Concept]) OR ( "ORF8 protein, SARS-CoV-2" [Supplementary Concept] OR "ORF7a protein, SARS-CoV-2" [Supplementary Concept] OR "ORF6 protein, SARS-CoV-2" [Supplementary Concept] OR "ORF7b protein, SARS-CoV-2" [Supplementary Concept] OR "ORF3a protein, SARS-CoV-2" [Supplementary Concept] OR "membrane protein, SARS-CoV-2" [Supplementary Concept] OR "envelope protein, SARS-CoV-2" [Supplementary Concept] ) AND ("Ivermectin"[Mh] OR ivermectin*[tiab] OR stromectol[tiab] OR mectizan[tiab] OR eqvalan[tiab] OR ivomec[tiab] OR MK933[all fields] OR MK-933[all fields]) AND ("Meta-Analysis" [Publication Type] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR metaanaly*[tiab] OR meta-analy*[tiab] OR metanaly*[tiab] OR "Systematic Review" [Publication Type] OR systematic[sb] OR "Cochrane Database</p> |

Syst Rev"[Journal] or prisma[tiab] OR preferred reporting items[tiab] OR prospero[tiab] OR ((systemati\*[ti] OR scoping[ti] OR umbrella[ti] OR structured literature[ti]) AND (review\*[ti] OR overview\*[ti])) OR systematic review\*[tiab] OR scoping review\*[tiab] OR umbrella review\*[tiab] OR structured literature review\*[tiab] OR systematic qualitative review\*[tiab] OR systematic quantitative review\*[tiab] OR systematic search and review[tiab] OR systematized review[tiab] OR systematised review[tiab] OR systemic review[tiab] OR systematic literature review\*[tiab] OR systematic integrative literature review\*[tiab] OR systematically review\*[tiab] OR scoping literature review\*[tiab] OR systematic critical review[tiab] OR systematic integrative review\*[tiab] OR systematic evidence review[tiab] OR Systematic integrative literature review\*[tiab] OR Systematic mixed studies review\*[tiab] OR Systematized literature review\*[tiab] OR Systematic overview\*[tiab] OR Systematic narrative review\*[tiab] OR ((systemati\*[tiab] OR literature[tiab] OR database\*[tiab] OR data-base\*[tiab] OR structured[tiab] OR comprehensive\*[tiab] OR systemic\*[tiab]) AND search\*[tiab]) OR (Literature[ti] AND review[ti] AND (database\*[tiab] OR data-base\*[tiab] OR search\*[tiab])) OR ((data extraction[tiab] OR data source\*[tiab]) AND study selection[tiab]) OR (search strategy[tiab] AND selection criteria[tiab]) OR (data source\*[tiab] AND data synthesis[tiab]) OR medline[tiab] OR pubmed[tiab] OR embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR ((critical[ti] OR rapid[ti]) AND (review\*[ti] OR overview\*[ti] OR syntheses\*[ti])) OR (((critical\*[tiab] OR rapid\*[tiab]) AND (review\*[tiab] OR overview\*[tiab] OR syntheses\*[tiab]) AND (search\*[tiab] OR database\*[tiab] OR data-base\*[tiab])) OR metasynteses\*[tiab] OR meta-synteses\*[tiab]))

#### RCT's

((("COVID-19"[Supplementary Concept] OR "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"[Supplementary Concept] OR ("Coronavirus"[MeSH Terms] OR "Coronavirus Infections"[Mesh:NoExp] OR pneumonia virus\*[tiab] OR cov[tiab]) AND (outbreak[tiab] OR wuhan[tiab] OR novel[all] OR 19[tiab] OR 2019[tiab] OR epidem\*[tiab] OR epidemy[all] OR epidemic\*[all] OR pandem\*[all] OR new[tiab])) OR coronavirus\*[tiab] OR corona virus\*[tiab] OR ncov[tiab] OR 2019ncov[tiab] OR covid19[tiab] OR "covid 19"[tiab] OR "sars cov 2"[tiab] OR sars2[tiab] OR "ncov 2019"[tiab] OR "sars coronavirus 2"[tiab] OR "sars corona virus 2"[tiab] OR "severe acute respiratory syndrome cov 2"[tiab] OR "severe acute respiratory syndrome cov2"[tiab] OR severe acute respiratory syndrome cov\*[tiab] OR cov2[tiab]) AND ("2019/12"[Date - Entrez] : "3000"[Date - Entrez]) OR ("COVID-19"[Mesh] OR "SARS-CoV-2"[Mesh] OR "COVID-19 Testing"[Mesh] OR "COVID-19 Vaccines"[Mesh] OR "pediatric multisystem inflammatory disease, COVID-19 related" [Supplementary Concept] OR "COVID-19 serotherapy" [Supplementary Concept] OR "post-acute COVID-19 syndrome" [Supplementary Concept] OR "spike protein, SARS-CoV-2" [Supplementary Concept] OR "COVID-19 drug treatment" [Supplementary Concept] OR "nucleocapsid phosphoprotein, SARS-CoV-2" [Supplementary Concept] OR "mRNA-1273 vaccine" [Supplementary Concept] OR "Ad5-nCoV vaccine" [Supplementary Concept] OR "Covid-19 aAPC vaccine" [Supplementary Concept] OR "lentiviral minigene vaccine of COVID-19 coronavirus" [Supplementary Concept] OR "COVID-19 stress syndrome" [Supplementary Concept] OR "ChAdOx1 COVID-19 vaccine" [Supplementary Concept] OR "COVID-19 post-intensive care syndrome" [Supplementary Concept] OR "ORF1ab polyprotein, SARS-CoV-2" [Supplementary Concept]) OR ( "ORF8 protein, SARS-CoV-2" [Supplementary Concept] OR "ORF7a protein, SARS-CoV-2" [Supplementary Concept] OR "ORF6 protein, SARS-CoV-2" [Supplementary Concept] OR "ORF7b protein, SARS-CoV-2" [Supplementary Concept] OR "ORF3a protein, SARS-CoV-2" [Supplementary Concept] OR "membrane protein, SARS-CoV-2" [Supplementary Concept] OR "envelope protein, SARS-CoV-2" [Supplementary Concept] )) AND ("Ivermectin"[Mh] OR ivermectin\*[tiab] OR stromectol[tiab] OR mectizan[tiab] OR eqvalan[tiab] OR ivomec[tiab] OR MK933[all fields] OR MK-933[all fields]) AND (Randomized controlled trial[pt] OR Randomized controlled trials as topic[mh] OR random\*[tiab] OR rct[tiab] OR rcts[tiab] OR pragmatic-clinical-trial\*[tiab] OR practical-clinical-trial\*[tiab] OR non-inferiority trial\*[tiab] OR noninferiority trial\*[tiab] OR superiority trial\*[tiab] OR equivalence clinical trial\*[tiab])

Database

Embase (12 resultaten)



|            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Zoektermen | <p>Systematic Reviews</p> <p>('coronavirus disease 2019'/exp OR (('coronavirinae'/exp OR 'coronavirus infection'/de OR coronavirus*:ti,ab,kw OR 'corona virus*':ti,ab,kw OR 'pneumonia virus*':ti,ab,kw OR cov:ti,ab,kw OR ncov:ti,ab,kw) AND (outbreak:ti,ab,kw OR wuhan:ti,ab,kw) OR covid19:-ti,ab,kw OR 'covid 19':ti,ab,kw OR ((coronavirus*:ti,ab,kw OR 'corona virus*':ti,ab,kw) AND 2019:ti,ab,kw) OR 'sars cov 2':ti,ab,kw OR sars2:ti,ab,kw OR 'coronavirus*':ti,ab,kw OR 'corona virus*':ti,ab,kw OR 'ncov 2019':ti,ab,kw OR ncov:ti,ab,kw OR 'sars coronavirus 2':ti,ab,kw OR 'sars corona virus 2':ti,ab,kw OR 'severe acute respiratory syndrome cov 2':ti,ab,kw OR 'severe acute respiratory syndrome cov2':ti,ab,kw) AND [2019-2020]/py) AND ('ivermectin'/exp/mj OR ivermectin*:ab,ti,kw OR stromectol:ab,ti,kw OR mectizan:ab,ti,kw OR eqvalan:ab,ti,kw OR ivomec:ab,ti,kw OR MK933:ab,ti,kw OR MK-933:ab,ti,kw OR ('ivermectin'/exp AND macrolid*:ti)) AND ('meta analysis'/exp OR 'meta analysis (topic)'/exp OR metaanaly*:ti,ab OR 'meta analy*':ti,ab OR metanaly*:ti,ab OR 'systematic review'/de OR 'cochrane database of systematic reviews'/jt OR prisma:ti,ab OR prospero:ti,ab OR (((systemati* OR scoping OR umbrella OR 'structured literature') NEAR/3 (review* OR overview*)):ti,ab) OR (((systemic* NEAR/1 review*)):ti,ab) OR (((systemati* OR literature OR database* OR 'data base*') NEAR/10 search*)):ti,ab) OR (((structured OR comprehensive* OR systemic*) NEAR/3 search*)):ti,ab) OR (((literature NEAR/3 review*)):ti,ab) AND (search*:ti,ab OR database*:ti,ab OR 'data base*':ti,ab)) OR (('data extraction':ti,ab OR 'data source*':ti,ab) AND 'study selection':ti,ab) OR ('search strategy':ti,ab AND 'selection criteria':ti,ab) OR ('data source*':ti,ab AND 'data synthesis':ti,ab) OR medline:ab OR pubmed:ab OR embase:ab OR cochrane:ab OR (((critical OR rapid) NEAR/2 (review* OR overview* OR syntheses*)):ti) OR (((critical* OR rapid*) NEAR/3 (review* OR overview* OR syntheses*)):ab) AND (search*:ab OR database*:ab OR 'data base*':ab)) OR metasyntes*:ti,ab OR 'meta syntheses*':ti,ab) NOT (('animal'/exp OR 'animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp) NOT ('conference abstract':it OR 'editorial'/it OR 'note'/it)</p> <p>RCT's</p> <p>('coronavirus disease 2019'/exp OR (('coronavirinae'/exp OR 'coronavirus infection'/de OR coronavirus*:ti,ab,kw OR 'corona virus*':ti,ab,kw OR 'pneumonia virus*':ti,ab,kw OR cov:ti,ab,kw OR ncov:ti,ab,kw) AND (outbreak:ti,ab,kw OR wuhan:ti,ab,kw) OR covid19:-ti,ab,kw OR 'covid 19':ti,ab,kw OR ((coronavirus*:ti,ab,kw OR 'corona virus*':ti,ab,kw) AND 2019:ti,ab,kw) OR 'sars cov 2':ti,ab,kw OR sars2:ti,ab,kw OR 'coronavirus*':ti,ab,kw OR 'corona virus*':ti,ab,kw OR 'ncov 2019':ti,ab,kw OR ncov:ti,ab,kw OR 'sars coronavirus 2':ti,ab,kw OR 'sars corona virus 2':ti,ab,kw OR 'severe acute respiratory syndrome cov 2':ti,ab,kw OR 'severe acute respiratory syndrome cov2':ti,ab,kw) AND [2019-2020]/py) AND ('ivermectin'/exp/mj OR ivermectin*:ab,ti,kw OR stromectol:ab,ti,kw OR mectizan:ab,ti,kw OR eqvalan:ab,ti,kw OR ivomec:ab,ti,kw OR MK933:ab,ti,kw OR MK-933:ab,ti,kw OR ('ivermectin'/exp AND macrolid*:ti)) AND ('clinical trial'/exp OR 'randomization'/exp OR 'single blind procedure'/exp OR 'double blind procedure'/exp OR 'crossover procedure'/exp OR 'placebo'/exp OR 'prospective study'/exp OR rct:ab,ti OR random*:ab,ti OR 'single blind':ab,ti OR 'double blind':ab,ti OR 'randomised controlled trial':ab,ti OR 'randomized controlled trial'/exp OR placebo*:ab,ti) NOT (('animal'/exp OR 'animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp) NOT ('conference abstract':it OR 'editorial'/it OR 'note'/it)</p> |
| Database   | Preprints via: google scholar en WHO (98 resultaten)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Zoektermen | <p>WHO database</p> <p>(tw:(ivermectin*) AND db:(("COVIDWHO" OR "PREPRINT-MEDRXIV" OR "ELSEVIER" OR "GREY-COVIDWHO" OR "LILACS" OR "PREPRINT-BIORXIV") )</p> <p>Via Google Scholar (aanvullend)</p> <p>intitle:"ivermectin" covid19 covid 19 2019ncov 2019 ncov cov coronavirus "2019 novel new coronavirus cov" preprint*</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |

|                                       |    |
|---------------------------------------|----|
| Totaal aantal resultaten (ontdubbeld) | 65 |
|---------------------------------------|----|

|                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Uitgangsvraag</b> | Is een inhalatiecorticosteroid (I) aan te bevelen bij de behandeling van bevestigde volwassen COVID-19-patiënten met milde tot matige klachten in de huisartsenpraktijk (P)?                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>Zoekdatum</b>     | 20-04-2021 (update 04-10-2021)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>Database</b>      | PUBMED (28 resultaten)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>Zoektermen</b>    | <p>(["COVID-19"[Supplementary Concept] OR "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"[Supplementary Concept] OR ("Coronavirus"[MeSH Terms] OR "Coronavirus Infections"[Mesh:NoExp] OR pneumonia virus*[tiab] OR cov[tiab]) AND (outbreak[tiab] OR wuhan[tiab] OR novel[all] OR 19[tiab] OR 2019[tiab] OR epidem*[tiab] OR epidemy[all] OR epidemic*[all] OR pandem*[all] OR new[tiab])) OR coronavirus*[tiab] OR corona virus*[tiab] OR ncov[tiab] OR 2019ncov[tiab] OR covid19[tiab] OR "covid 19"[tiab] OR "sars cov 2"[tiab] OR sars2[tiab] OR "ncov 2019"[tiab] OR "sars coronavirus 2"[tiab] OR "sars corona virus 2"[tiab] OR "severe acute respiratory syndrome cov 2"[tiab] OR "severe acute respiratory syndrome cov2"[tiab] OR severe acute respiratory syndrome cov*[tiab] OR cov2[tiab]) AND ("2019/12"[Date - Entrez] : "3000"[Date - Entrez]) OR ("COVID-19"[Mesh] OR "SARS-CoV-2"[Mesh] OR "COVID-19 Testing"[Mesh] OR "COVID-19 Vaccines"[Mesh] OR "pediatric multisystem inflammatory disease, COVID-19 related" [Supplementary Concept] OR "COVID-19 serotherapy" [Supplementary Concept] OR "post-acute COVID-19 syndrome" [Supplementary Concept] OR "spike protein, SARS-CoV-2" [Supplementary Concept] OR "COVID-19 drug treatment" [Supplementary Concept] OR "nucleocapsid phosphoprotein, SARS-CoV-2" [Supplementary Concept] OR "mRNA-1273 vaccine" [Supplementary Concept] OR "Ad5-nCoV vaccine" [Supplementary Concept] OR "Covid-19 aAPC vaccine" [Supplementary Concept] OR "lentiviral minigene vaccine of COVID-19 coronavirus" [Supplementary Concept] OR "COVID-19 stress syndrome" [Supplementary Concept] OR "ChAdOx1 COVID-19 vaccine" [Supplementary Concept] OR "COVID-19 post-intensive care syndrome" [Supplementary Concept] OR "ORF1ab polyprotein, SARS-CoV-2" [Supplementary Concept]) OR ( "ORF8 protein, SARS-CoV-2" [Supplementary Concept] OR "ORF7a protein, SARS-CoV-2" [Supplementary Concept] OR "ORF6 protein, SARS-CoV-2" [Supplementary Concept] OR "ORF7b protein, SARS-CoV-2" [Supplementary Concept] OR "ORF3a protein, SARS-CoV-2" [Supplementary Concept] OR "membrane protein, SARS-CoV-2" [Supplementary Concept] OR "envelope protein, SARS-CoV-2" [Supplementary Concept] )</p> <p>AND ("Budesonide"[Mh] OR budesonid*[tiab] OR Pulmicort[tiab] OR Rhinocort[tiab] OR Horacort[tiab] OR Entocort[tiab] OR "Fluticasone"[Mh] OR "ciclesonide" [Supplementary Concept] OR "Beclomethasone"[Mh] OR fluticason*[tiab] OR flixotide[tiab] OR flovent[tiab] OR beclomethason*[tiab] OR beclometason*[tiab] OR beclo*[tiab] OR beclazon*[tiab] OR beclamet[tiab] OR ciclesonid*[tiab] OR ("Glucocorticoids"[Mh] OR "Glucocorticoids" [Pharmacological Action] OR corticosteroid*[tiab] OR glucocorticoid*[tiab]) AND ("Nebulizers and Vaporizers"[Mh] OR "Administration, Inhalation"[Mh] OR "Aerosols"[Mh] OR inhal*[tiab] OR nebuli*[tiab] OR vapor*[tiab] OR atomi*[tiab] OR aerosol*[tiab] OR intranasal[tiab] OR nasal[tiab] OR spray[tiab] OR sprays[tiab])) )</p> <p>AND (((("Meta-Analysis" [Publication Type] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR metaanaly*[tiab] OR meta-analy*[tiab] or metanaly*[tiab] OR "Systematic Review" [Publication Type] OR systematic[sb] OR "Cochrane Database Syst Rev"[Journal] or prisma[tiab] OR preferred reporting items[tiab] OR prospero[tiab] OR ((systemati*[ti] OR scoping[ti] OR umbrella[ti] OR structured literature[ti]) AND (review*[ti] OR overview*[ti])) OR systematic review*[tiab] OR scoping review*[tiab] OR umbrella review*[tiab] OR structured literature review*[tiab] OR systematic qualitative review*[tiab] OR systematic quantitative review*[tiab] OR systematic search and</p> |

|            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|            | <p>review[tiab] OR systematized review[tiab] OR systematised review[tiab] OR systemic review[tiab] OR systematic literature review*[tiab] OR systematic integrative literature review*[tiab] OR systematically review*[tiab] OR scoping literature review*[tiab] OR systematic critical review[tiab] OR systematic integrative review*[tiab] OR systematic evidence review[tiab] OR Systematic integrative literature review*[tiab] OR Systematic mixed studies review*[tiab] OR Systematized literature review*[tiab] OR Systematic overview*[tiab] OR Systematic narrative review*[tiab] OR ((systemati*[tiab] OR literature[tiab] OR database*[tiab] OR data-base*[tiab] OR structured[tiab] OR comprehensive*[tiab] OR systemic*[tiab]) AND search*[tiab]) OR (Literature[ti] AND review[ti] AND (database*[tiab] OR data-base*[tiab] OR search*[tiab])) OR ((data extraction[tiab] OR data source*[tiab]) AND study selection[tiab]) OR (search strategy[tiab] AND selection criteria[tiab]) OR (data source*[tiab] AND data synthesis[tiab]) OR medline[tiab] OR pubmed[tiab] OR embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR ((critical[ti] OR rapid[ti]) AND (review*[ti] OR overview*[ti] OR syntheses*[ti])) OR (((critical*[tiab] OR rapid*[tiab]) AND (review*[tiab] OR overview*[tiab] OR syntheses*[tiab]) AND (search*[tiab] OR database*[tiab] OR data-base*[tiab])) OR metasynteses*[tiab] OR meta-synteses*[tiab]))</p> <p>OR ("randomized controlled trial"[pt] OR rct[tiab] OR ((random*[tiab] AND (controlled[tiab] OR control[tiab] OR placebo[tiab] OR versus[tiab] OR vs[tiab] OR group[tiab] OR groups[tiab] OR comparison[tiab] OR compared[tiab] OR arm[tiab] OR arms[tiab] OR crossover[tiab] OR cross-over[tiab]) AND (trial[tiab] OR study[tiab])) OR ((single[tiab] OR double[tiab] OR triple[tiab]) AND (masked[tiab] OR blind*[tiab])) OR pragmatic clinical trial*[tiab] OR practical clinical trial*[tiab] OR non-inferiority trial*[tiab] OR noninferiority trial*[tiab] OR superiority trial*[tiab] OR equivalence clinical trial*[tiab] OR "randomized clinical trial"[tiab] OR "randomised clinical trial"[tiab]))</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Database   | EMBASE (41 resultaten)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Zoektermen | <p>('coronavirus disease 2019'/exp OR (('coronavirinae'/exp OR 'coronavirus infection'/de OR coronavirus*:ti,ab,kw OR 'corona virus*:ti,ab,kw OR 'pneumonia virus*:ti,ab,kw OR cov:ti,ab,kw OR ncov:ti,ab,kw) AND (outbreak:ti,ab,kw OR wuhan:ti,ab,kw) OR covid19:ti,ab,kw OR 'covid 19':ti,ab,kw OR ((coronavirus*:ti,ab,kw OR 'corona virus*:ti,ab,kw) AND 2019:ti,ab,kw) OR 'sars cov 2':ti,ab,kw OR sars2:ti,ab,kw OR 'coronavirus*:ti,ab,kw OR 'corona virus*:ti,ab,kw OR 'ncov 2019':ti,ab,kw OR ncov:ti,ab,kw OR 'sars coronavirus 2':ti,ab,kw OR 'sars corona virus 2':ti,ab,kw OR 'severe acute respiratory syndrome cov 2':ti,ab,kw OR 'severe acute respiratory syndrome cov2':ti,ab,kw) AND [2019-2020]/py)</p> <p>AND</p> <p>('budesonide'/exp OR budesonid*:ab,ti,kw OR Pulmicort:ab,ti,kw OR Rhinocort:ab,ti,kw OR Horacort:ab,ti,kw OR Entocort:ab,ti,kw OR 'fluticasone'/exp OR 'ciclesonide'/exp OR 'beclometasone'/exp OR fluticason*:ab,ti,kw OR flixotide:ab,ti,kw OR flovent:ab,ti,kw OR beclomethason*:ab,ti,kw OR beclometason*:ab,ti,kw OR beclo*:ab,ti,kw OR beclazon*:ab,ti,kw OR beclamet:ab,ti,kw OR ciclesonid*:ab,ti,kw OR</p> <p>((('glucocorticoid'/exp OR corticosteroid*:ab,ti,kw OR glucocorticoid*:ab,ti,kw) AND ('inhalational drug administration'/exp OR 'aerosol'/exp OR 'inhaler'/exp OR 'aerosol generator'/exp OR 'nebulizer'/exp OR inhal*:ab,ti,kw OR nebuli*:ab,ti,kw OR vapor*:ab,ti,kw OR atomi*:ab,ti,kw OR aerosol*:ab,ti,kw OR intranasal:ab,ti,kw OR nasal:ab,ti,kw OR spray:ab,ti,kw OR sprays:ab,ti,kw)) )</p> <p>AND (('meta analysis'/exp OR 'meta analysis (topic)'/exp OR metaanaly*:ti,ab OR 'meta analy*':ti,ab OR metanaly*:ti,ab OR 'systematic review'/de OR 'cochrane database of systematic reviews'/jt OR prisma:ti,ab OR prospero:ti,ab OR (((systemati* OR scoping OR umbrella OR 'structured literature') NEAR/3 (review* OR overview*)):ti,ab) OR ((systemic* NEAR/1 review*):ti,ab) OR (((systemati* OR literature OR database* OR 'data base*') NEAR/10 search*):ti,ab) OR (((structured OR comprehensive* OR systemic*) NEAR/3 search*):ti,ab) OR (((literature NEAR/3 review*):ti,ab) AND (search*:ti,ab OR database*:ti,ab OR 'data base*:ti,ab)) OR (('data extraction':ti,ab OR 'data source*:ti,ab) AND 'study selection':ti,ab) OR ('search strategy':ti,ab AND 'selection criteria':ti,ab) OR ('data source*:ti,ab AND 'data synthesis':ti,ab) OR medline:ab OR pubmed:ab OR embase:ab OR cochrane:ab OR (((critical OR rapid) NEAR/2 (review* OR</p> |



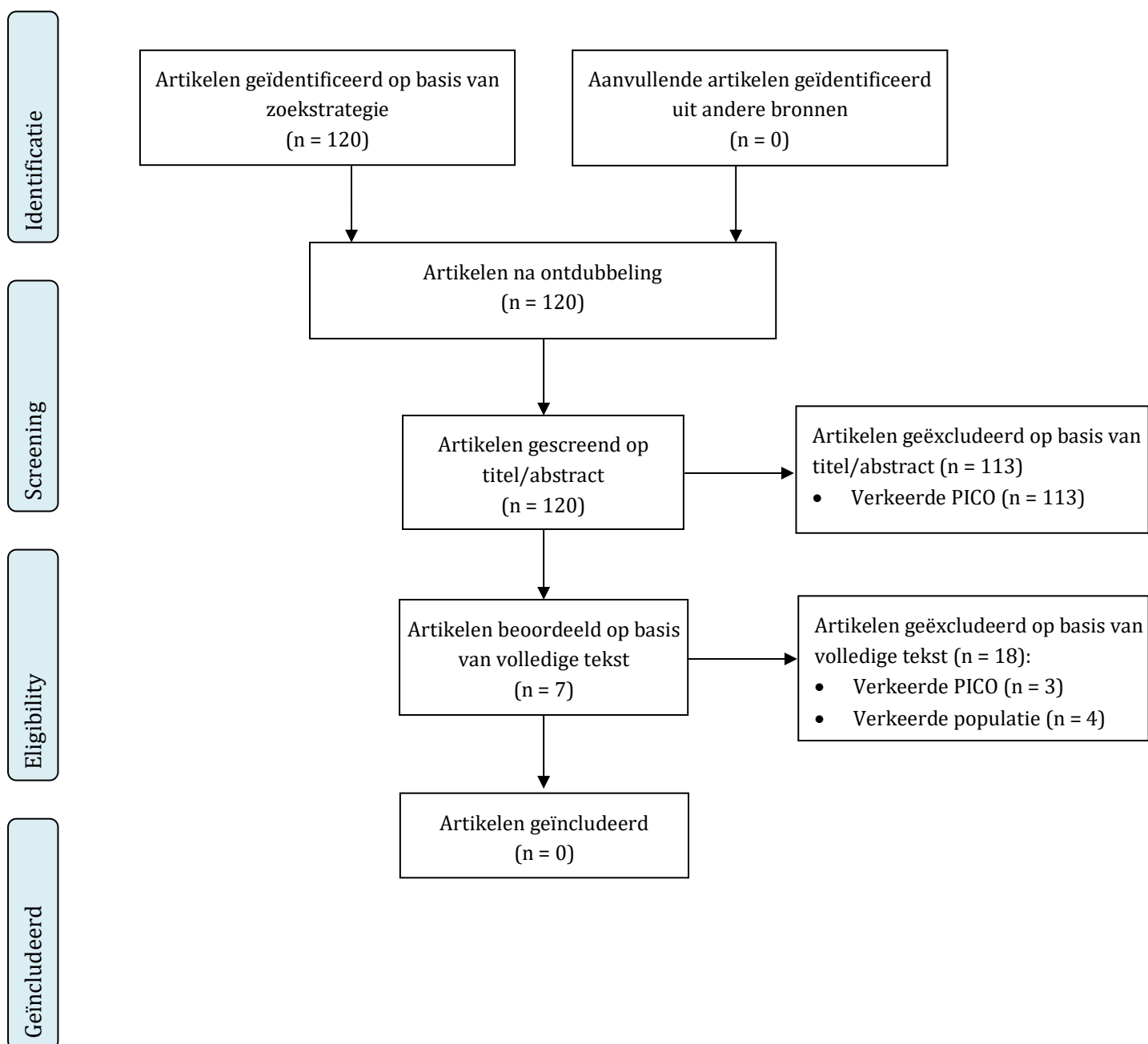
|            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|            | overview* OR synthes*)):ti) OR (((critical* OR rapid*) NEAR/3 (review* OR overview* OR synthes*)):ab) AND (search*:ab OR database*:ab OR 'data base*':ab)) OR metasyntes*:ti,ab OR 'meta syntes*':ti,ab) OR ('clinical trial'/exp OR 'randomization'/exp OR 'single blind procedure'/exp OR 'double blind procedure'/exp OR 'crossover procedure'/exp OR 'placebo'/exp OR 'prospective study'/exp OR rct:ab,ti OR random*:ab,ti OR 'single blind':ab,ti OR 'double blind':ab,ti OR 'randomised controlled trial':ab,ti OR 'randomized controlled trial'/exp OR placebo*:ab,ti)) NOT (('animal'/exp OR 'animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp) NOT ('conference abstract':it OR 'editorial'/it OR 'note'/it) |
| Database   | Preprints via: Google Scholar, bioRxiv (biorxiv.org), Preprints (preprints.org), EuropePMC (europepmc.org), Medrxiv (medrxiv.org) (69 resultaten)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Zoektermen | <p>Via WHO-database (<a href="https://search.bvsalud.org/global-literature-on-novel-coronavirus-2019-ncov/">https://search.bvsalud.org/global-literature-on-novel-coronavirus-2019-ncov/</a>) incl MedrXiv, biorXiv, ArXiv, etc.)<br/> (tw:{budesonid*}) 36 resultaten, excl medline 24 resultaten<br/> tw:"inhaled corticosteroids" OR tw:"inhaled glucocorticoids"<br/> 83 resultaten, excl medline 50 resultaten</p> <p>Via Google Scholar<br/> intitle:"budesonide" intitle:"inhaled corticosteroids" intitle:"inhaled glucocorticoids"<br/> covid19 "covid 19" 2019ncov "2019 ncov cov coronavirus "2019 novel new<br/> coronavirus cov" trial* filter vanaf 2020 ca. 20 resultaten</p>                                                          |

## Bijlage 5 PRISMA-stroomdiagram per zoekvraag

Uit: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses): The PRISMA Statement. PLoS Med 2009;6:e1000097.

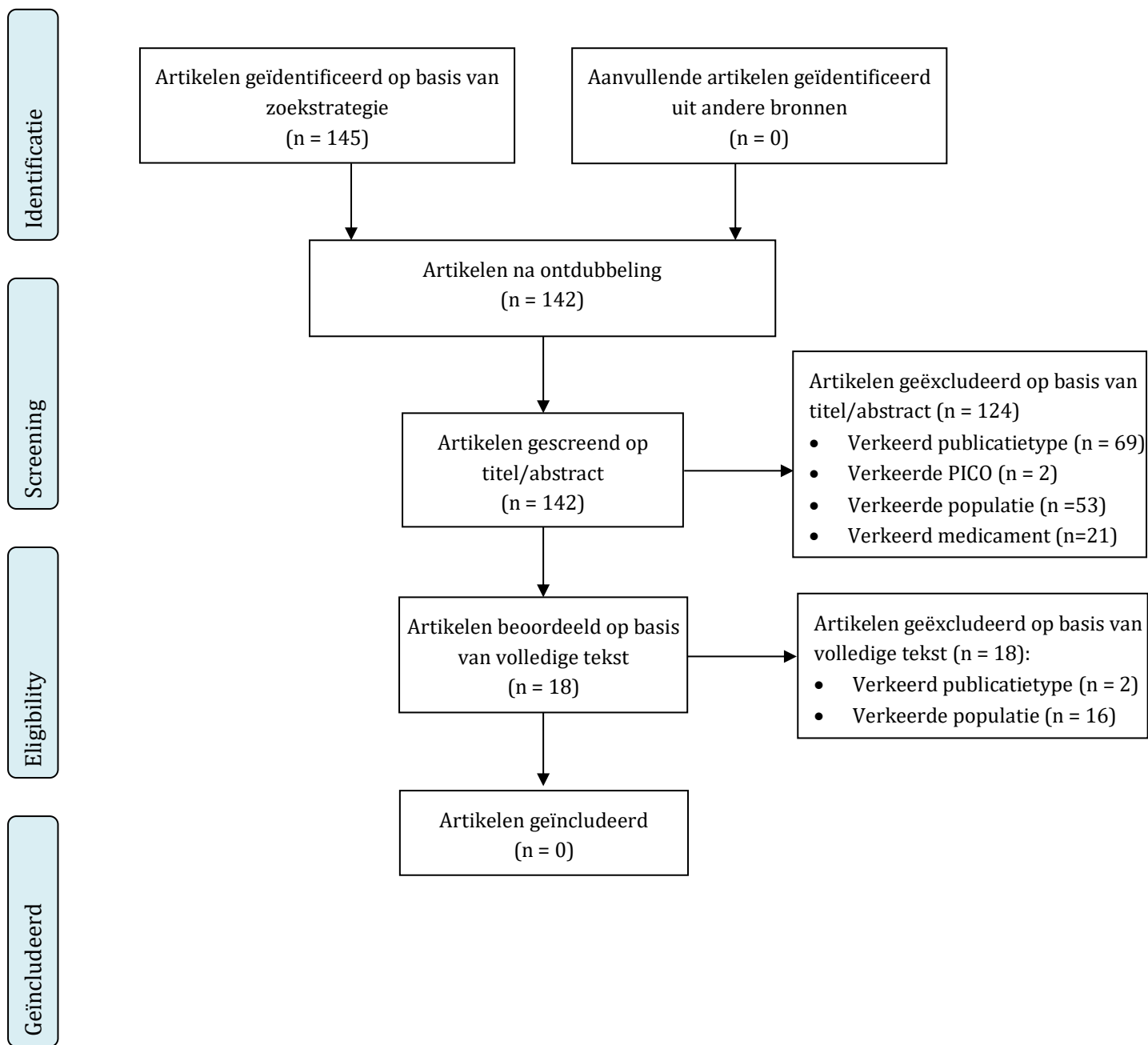
### Uitgangsvraag

**Is er een groep patiënten met COVID-19 die baat heeft bij preventief acetylsalicylzuur in de eerste lijn voor de uitkomstmaten veneuze trombo-embolie (VTE), cardiovasculaire ziekte, ziekenhuisopname en mortaliteit? (zoekactie 07-04-2021)**



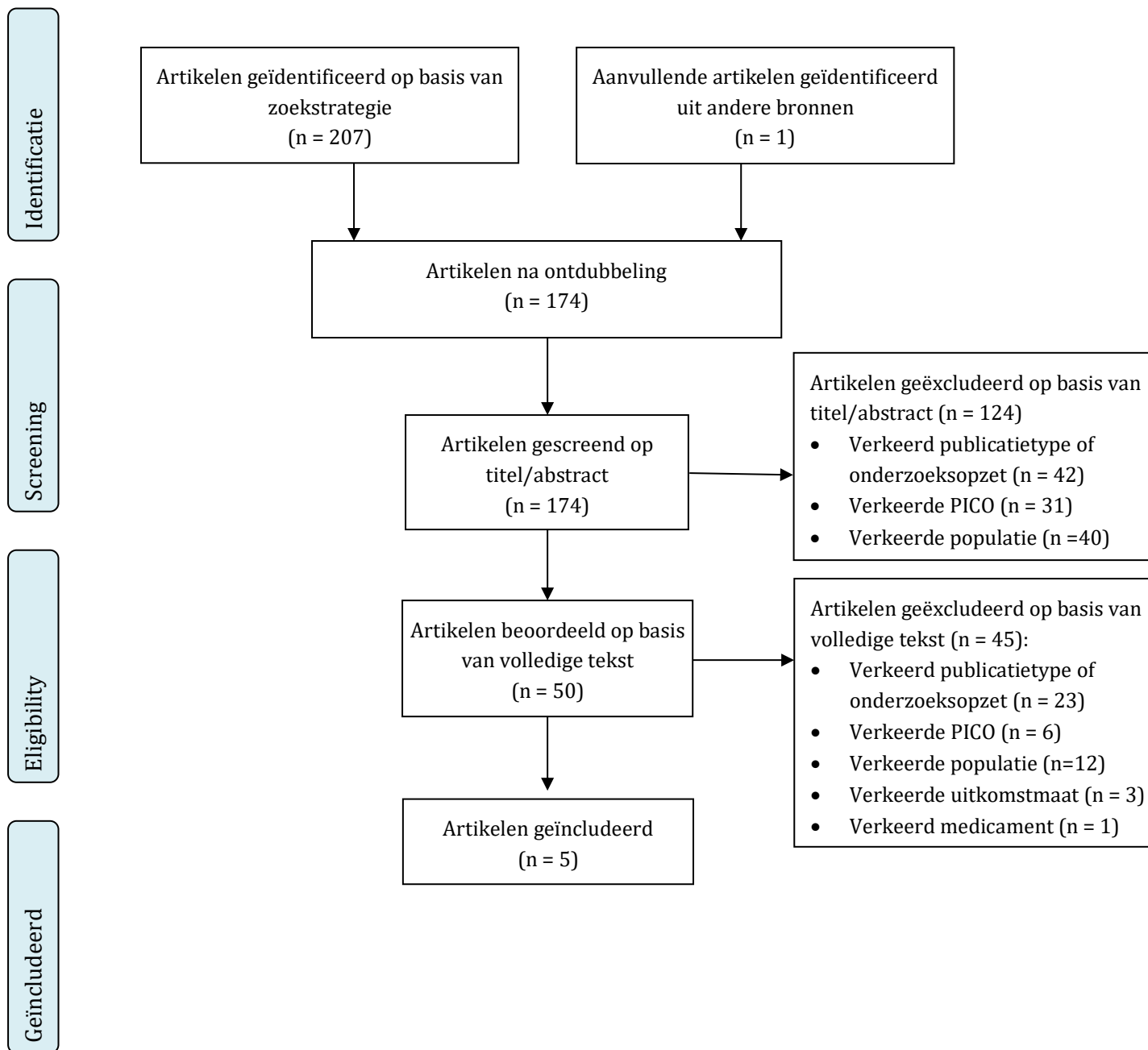
## Uitgangsvraag

Is dexamethason aan te bevelen bij de behandeling van patiënten met milde tot matige COVID-19-klachten in de huisartsenpraktijk? (zoekactie 28-08-2020)



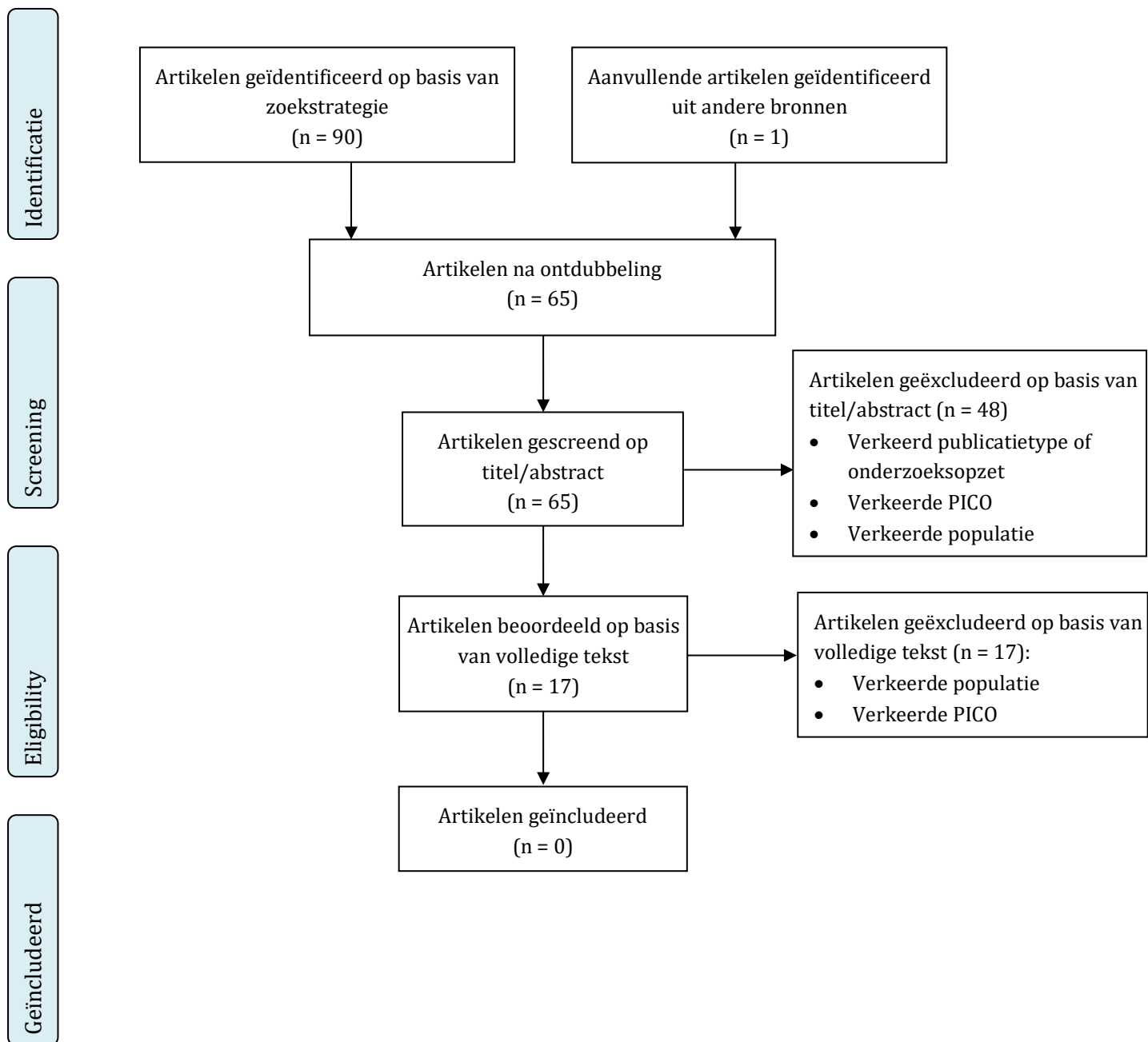
## Uitgangsvraag

Is hydroxychloroquine, hydroxychloroquine met azitromycine of hydroxychloroquine met azitromycine en zink vergeleken met symptomatische behandeling zonder deze middelen aan te bevelen voor de behandeling van patiënten met milde tot matige COVID-19-klachten in de huisartsenpraktijk? (zoekactie 22-07-2020)



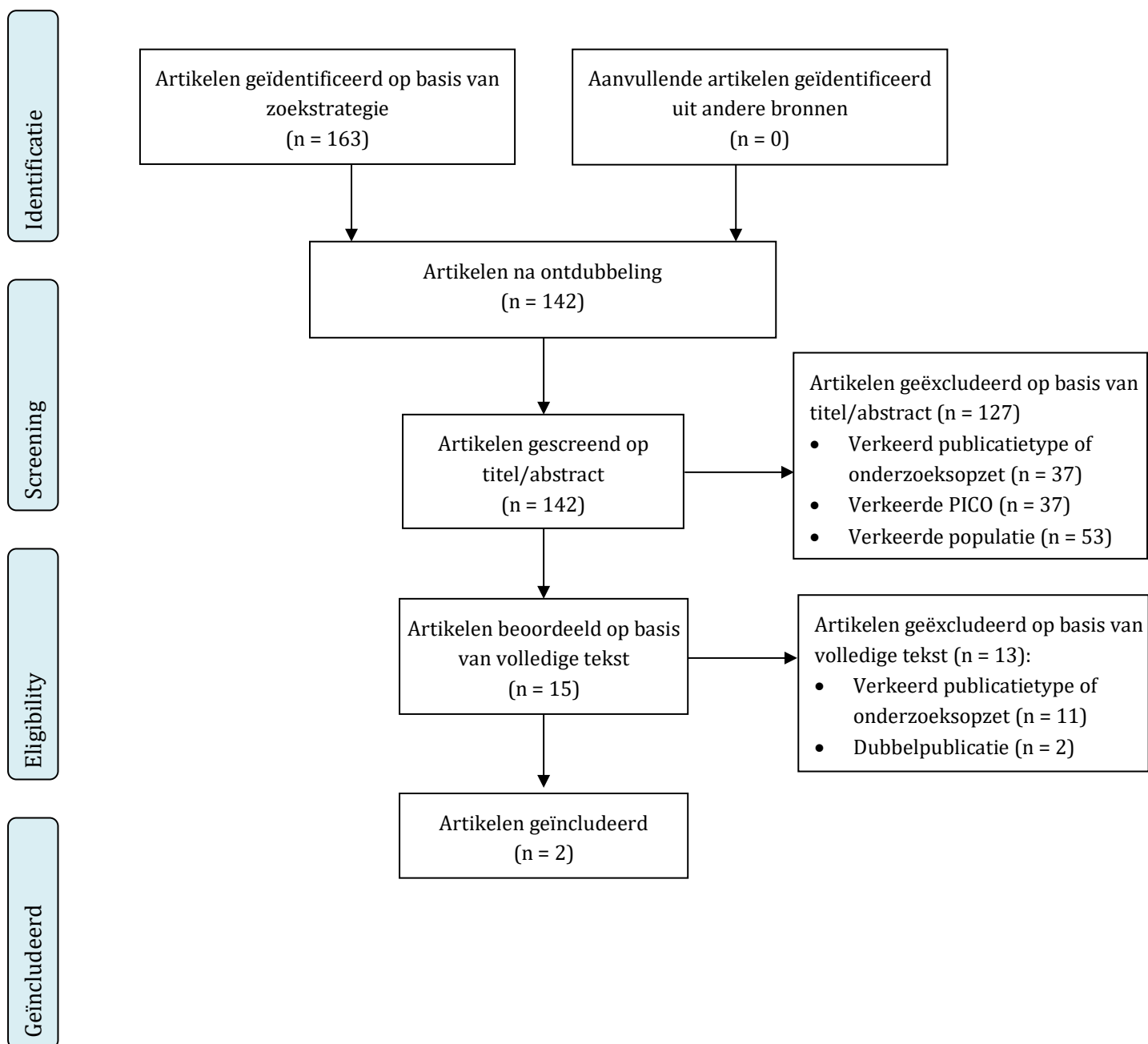
## Uitgangsvraag

Is ivermectine naast de gebruikelijke symptomatische behandeling vergeleken met alleen symptomatische behandeling aan te bevelen voor de behandeling van patiënten met (een vermoeden van) COVID-19 in de huisartsenpraktijk? (zoekactie 21-12-2020)



## Uitgangsvraag

Is een inhalatiecorticosteroïd aan te bevelen bij de behandeling van bevestigde volwassen COVID-19-patiënten met milde tot matige klachten in de huisartsenpraktijk? (zoekactie 20-04-2021)



## Bijlage 6 Samenvatting onderzoekskarakteristieken

**Tabel 3 Samenvatting onderzoekskarakteristieken (uitgangsvraag Ivermectine bij COVID-19)**

| Study reference                                                                                                                                                                                                            | Patient characteristics                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Interventions                                                                                                                                                       | Outcome measures                                                                   | Effect sizes                                                                                                                                       | Comments                                                                                                                                                      |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Vallejos, 2021<br><br>IVERCOR-COVID19 trial<br>NCT04529525<br><br><b>Study design:</b><br>RCT<br>Double blind<br><br><b>Setting:</b><br>Community in Corrientes, Argentina<br><br><b>Duration of follow-up:</b><br>30 days | <p><b>Patient group:</b> adults with PCR-confirmed COVID-19 in the last 48h recruited between August 19, 2020 and February 22, 2021.</p> <p><b>Inclusion Criteria:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ≥ 18 years</li> <li>- new onset of symptoms suggestive of COVID-19 e.g. new onset cough and/or fever, and/or loss of smell or taste within 7 days</li> </ul> <p><b>Exclusion Criteria:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- current home oxygen use</li> <li>- current/history hospitalization for COVID-19</li> <li>- known allergy or contraindication to ivermectin</li> <li>- pregnant or breastfeeding women</li> <li>- concomitant use of (hydroxy)chloroquine or antiviral drugs</li> <li>- recent ivermectin use (&lt;7 days)</li> </ul> <p><b>All patients</b><br/>N: 501<br/>Mean age: 42</p> <p><b>Group 1</b><br/>N: 250<br/>Mean age: 42<br/>Drop outs: 0</p> <p><b>Group 2</b><br/>N: 251<br/>Mean age: 42<br/>Drop outs: 0</p> | <p><b>Group 1</b><br/>Ivermectin; according to weight:<br/>≤80 kg 12 mg;<br/>80-110 kg 18 mg;<br/>&gt;110 kg 24 mg for 2 days</p> <p><b>Group 2</b><br/>Placebo</p> | <p><b>Hospitalization</b></p> <p><b>Mortality</b></p> <p><b>Adverse events</b></p> | <p>Group 1: 14 (5.6%)<br/>Group 2: 21 (8.4%)</p> <p>Group 1: 4 (1.6%)<br/>Group 2: 3 (1.2%)</p> <p>Group 1: 38 (15.2%)<br/>Group 2: 41 (16.3%)</p> | <p><b>Funding:</b> None</p> <p><b>Limitations:</b><br/>Low percentage of hospitalizations, dose of ivermectin and not including only high-risk population</p> |

De studiekenmerken van de andere geïncludeerde onderzoeken staan in de cochrane review beschreven [Popp M, Stegemann M, Metzendorf MI, Gould S, Kranke P, Meybohm P, et al. Ivermectin for preventing and treating COVID-19. Cochrane Database Syst Rev. 2021;7(7):CD015017].

**Tabel 4 Samenvatting onderzoekskarakteristieken (uitgangsvraag Inhalatiecorticosteroïd bij COVID-19)**

| Study reference                                                                                                                                                  | Patient characteristics                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Interventions                                                                                                                                      | Outcome measures                                                                                                                                                                                             | Effect sizes                                                                                                                                                                                          | Comments                                                                                                                                                                |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Ramakrishnan et al., 2021<br><br>STOIC trial<br>NCT04416399<br><br><b>Study design:</b><br>Open-label RCT<br><br><b>Setting:</b><br>Community in Oxfordshire, UK | <p><b>Patient group:</b> adults within 7 days of the onset of mild COVID-19 symptoms recruited between July 16 and Dec 9, 2020.</p> <p><b>Inclusion Criteria:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ≥ 18 years</li> <li>- new onset of symptoms suggestive of COVID-19 e.g. new onset cough and/or fever, and/or loss of smell or taste within 7 days</li> </ul> <p><b>Exclusion Criteria:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- recent use (within 7 days) of inhaled or systemic glucocorticoids</li> </ul> | <p><b>Group 1</b><br/>Inhaled budesonide (Pulmicort Turbuhaler); two puffs twice a day; total dose 1600µg</p> <p><b>Group 2</b><br/>Usual care</p> | <p><b>% patients needing urgent care</b></p> <p><b>% patients without symptoms at day 14</b></p> <p><b>Median (95% btbh-i) time until clinical recovery, days</b></p> <p><b>Number (%) adverse event</b></p> | <p>Group 1: 2/73 (2.7%)<br/>Group 2: 11/73 (15.1%)</p> <p>Group 1: 63/70 (90.0%)<br/>Group 2: 48/69 (69.6%)</p> <p>Group 1: 7 (6-9)<br/>Group 2: 8 (7-11)</p> <p><b>Total</b><br/>Group 1: 5 (7%)</p> | <p><b>Funding:</b><br/>National Institute for Health Research Biomedical Research Centre and AstraZeneca</p> <p><b>Limitations:</b><br/>Open-label RCT: no blinding</p> |



|                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                |                                                                                                                     |                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Duration of follow-up:</b><br>28 days                                                                                                                                                                         | - known allergy or contraindication to inhaled budesonide.<br><br><u><b>All patients</b></u><br>N: 146<br>Mean age: NR<br><br><u><b>Group 1</b></u><br>N: 73<br>Mean (range) age: 44 (19-71)<br>Drop outs: 3 (1 withdrew consent due to allocation, 1 needed urgent care before visit, 1 discontinued intervention because too burdensome)<br><br><u><b>Group 2</b></u><br>N: 73<br>Mean (range) age: 45 (19-79)<br>Drop outs: 4 (3 withdrew consent due to allocation, 1 needed urgent care before visit)                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                |                                                                                                                     | Group 2: 0<br><b>Sore throat</b><br>Group 1: 4<br>Group 2: 0<br><b>Dizziness</b><br>Group 1: 1<br>Group 2: 0 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Yu et al., 2021<br><br>PRINCIPLE research group<br>ISRCTN86534580<br><br>Study design:<br>Open-label RCT<br><br>Setting:<br>Community care, nationwide, multicenter. UK<br><br>Duration of follow-up:<br>28 days | <b>Patient group:</b> adults within 14 days of the onset of mild COVID-19 symptoms recruited between November 27, 2020 and March 31, 2021.<br><br><b>Inclusion Criteria:</b><br>- ≥ 18 years<br>- new onset of symptoms suggestive of COVID-19 e.g. new onset cough and/or fever, and/or loss of smell or taste within 14 days<br><br><b>Exclusion Criteria:</b><br>- already taking inhaled or systemic corticosteroids<br>- contraindication to inhaled budesonide<br>- unable to use inhaler<br><br><u><b>All patients</b></u><br>N: 1959<br>Mean age: 64.2 (SD 7.6) years<br><br><u><b>Group 1</b></u><br>N: 833<br>Mean age: 64.7 (SD 7.3) years<br>Drop outs: 46<br><br><u><b>Group 2</b></u><br>N: 1126<br>Mean age: 63.8 (SD 7.8) years<br>Drop outs: 57 | <b>Group 1</b><br>Inhaled budesonide (Pulmicort Turbuhaler); 800µg twice daily for 14 days<br><br><b>Group 2</b><br>Usual care | <b>% COVID-19-related hospitalizations/deaths</b><br><br><b>Median (95% BCI) time until clinical recovery, days</b> | Group 1: 6.8% (4.1-10.2%)<br>Group 2: 8.8% (5.5-12.7%)<br><br>Group 1: 12 (10-14)<br>Group 2: 15 (12-18)     | <b>Funding:</b><br>University of Oxford from UK Research and Innovation and the Department of Health and Social Care through the National Institute for Health Research<br><br><b>Limitations:</b><br>Open-label RCT: no blinding<br>Uncertainty about comparability of randomized groups due to subgroup analysis of PCR + confirmed COVID-19 patient |

BCI=Bayesian credible interval

## Bijlage 7 Risk of bias-tabellen

**Tabel 5 Risk of bias (uitgangsvraag Ivermectine bij COVID-19)**

| Study reference | Randomisation process | Deviations from intended interventions | Missing outcome data | Measurement of the outcome | Selection of the reported results | Overall |
|-----------------|-----------------------|----------------------------------------|----------------------|----------------------------|-----------------------------------|---------|
| Vallejos, 2021  |                       |                                        |                      |                            |                                   |         |

**Tabel 6 Risk of bias (uitgangsvraag Inhalatiecorticosteroïd bij COVID-19)**

| Study reference             | Was the allocation sequence adequately generated? <sup>a</sup>                                                                                                                                    | Was the allocation adequately concealed? <sup>b</sup>                                                                                                                                             | Blinding: Was knowledge of the allocated interventions adequately prevented? <sup>c</sup><br><br>Were patients, healthcare providers, data collectors, outcome assessors or data analysts blinded? | Was loss to follow-up (missing outcome data) infrequent? <sup>d</sup>                            | Are reports of the study free of selective outcome reporting? <sup>e</sup> | Was the study apparently free of other problems that could put it at a risk of bias? <sup>f</sup>                                                                               | Overall risk of bias<br>If applicable/necessary, per outcome measure <sup>g</sup><br><br>LOW<br>Some concerns<br>HIGH |
|-----------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Ramakrishnan et al., 2021   | Definitely yes;<br><br>Reason: The randomization sequence was created using a random number generation function and allocation to each group was done through block randomization in a 1:1 ratio. | Definitely yes;<br><br>Reason: The randomization sequence was created using a random number generation function and allocation to each group was done through block randomization in a 1:1 ratio. | Definitely no;<br><br>Reason: Open-label trial (patients and health care providers not blinded, blinding of outcome assessors, data collectors and analysts not reported)                          | Probably yes;<br><br>Reason: Loss to follow-up was infrequent in intervention and control group. | Definitely yes;<br><br>Reason: All relevant outcomes were reported.        | Probably yes;<br><br>Reason: The trial was stopped early after independent statistical review concluded that study outcome would not change with further participant enrolment. | <b>SOME CONCERNS</b>                                                                                                  |
| PRINCIPLE Study Group, 2021 | Definitely yes;<br><br>Reason: Eligible, consenting participants were randomized using a secure, in-house, web-based randomization system.                                                        | Definitely yes;<br><br>Reason: Eligible, consenting participants were randomized using a secure, in-house, web-based randomization system.                                                        | Definitely no;<br><br>Reason: Open-label trial (patients and health care providers not blinded, outcome assessors blinded, blinding of data collectors and analysts not reported)                  | Probably yes;<br><br>Reason: Loss to follow-up was infrequent in intervention and control group. | Definitely yes;<br><br>Reason: All relevant outcomes were reported.        | Probably yes;<br><br>Reason: Per-protocol analysis. Estimated benefits derived from Bayesian models.                                                                            | <b>SOME CONCERNS</b>                                                                                                  |

- a) Randomization: generation of allocation sequences have to be unpredictable, for example computer generated random-numbers or drawing lots or envelopes. Examples of inadequate procedures are generation of allocation sequences by alternation, according to case record number, date of birth or date of admission.
- b) Allocation concealment: refers to the protection (blinding) of the randomization process. Concealment of allocation sequences is adequate if patients and enrolling investigators cannot foresee assignment, for example central randomization (performed at a site remote from trial location). Inadequate procedures are all procedures based on inadequate randomization procedures or open allocation schedules.
- c) Blinding: neither the patient nor the care provider (attending physician) knows which patient is getting the special treatment. Blinding is sometimes impossible, for example when comparing surgical with non-surgical treatments, but this should not affect the risk of bias judgement. Blinding of those assessing and collecting outcomes prevents that the knowledge of patient assignment influences the process of outcome assessment or data collection (detection or information bias). If a study has hard (objective) outcome measures, like death, blinding of outcome assessment is usually not necessary. If a study has "soft" (subjective) outcome measures, like the assessment of an X-ray, blinding of outcome assessment is necessary. Finally, data analysts should be blinded to patient assignment to prevent that knowledge of patient assignment influences data analysis.
- d) If the percentage of patients lost to follow-up or the percentage of missing outcome data is large, or differs between treatment groups, or the reasons for loss to follow-up or missing outcome data differ between treatment groups, bias is likely unless the proportion of missing outcomes compared with observed event risk is not enough to have an important impact on the intervention effect estimate or appropriate imputation methods have been used.
- e) Results of all predefined outcome measures should be reported; if the protocol is available (in publication or trial registry), then outcomes in the protocol and published report can be compared; if not, outcomes listed in the methods section of an article can be compared with those whose results are reported.
- f) Problems may include: a potential source of bias related to the specific study design used (e.g. lead-time bias or survivor bias); trial stopped early due to some data-dependent process (including formal stopping rules); relevant baseline imbalance between intervention groups; claims of fraudulent behavior; deviations from intention-to-treat (ITT) analysis; (the role of the) funding body. Note: The principles of an ITT analysis implies that (a) participants are kept

in the intervention groups to which they were randomized, regardless of the intervention they actually received, (b) outcome data are measured on all participants, and (c) all randomized participants are included in the analysis.

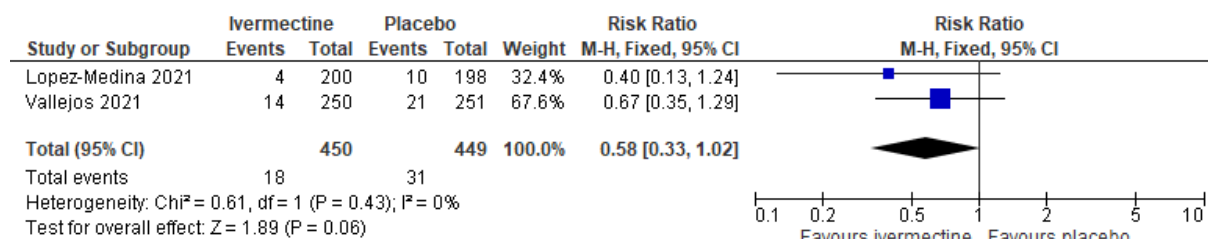
- g) Overall judgement of risk of bias per study and per outcome measure, including predicted direction of bias (e.g. favors experimental, or favors comparator).  
Note: the decision to downgrade the certainty of the evidence for a particular outcome measure is taken based on the body of evidence, i.e. considering potential bias and its impact on the certainty of the evidence in all included studies reporting on the outcome.

## Bijlage 8 Forest plots

### Uitgangsvraag

Is ivermectine naast de gebruikelijke symptomatische behandeling vergeleken met alleen symptomatische behandeling aan te bevelen voor de behandeling van patiënten met (een vermoeden van) COVID-19 in de huisartsenpraktijk?

### Ziekenhuisopname



### Overlijden



### Bijwerkingen



# Totstandkoming en methoden

## NHG-Standaard COVID-19 (M111)



Mercatorlaan 1200  
3528 BL Utrecht  
Postbus 3231  
3502 GE Utrecht

088 - 506 55 00  
[info@nhg.org](mailto:info@nhg.org)  
[www.nhg.org](http://www.nhg.org)



Nederlands  
Huisartsen  
Genootschap